

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 14/47, C12N 15/12, C12Q 1/68, A61K 39/395, G01N 33/68	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/28186 (43) Date de publication internationale: 7 août 1997 (07.08.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00214 (22) Date de dépôt international: 3 février 1997 (03.02.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/01309 2 février 1996 (02.02.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (73) Inventeurs/Déposants (US seulement): CAPUT, Daniel [FR/FR]; La Bousquière, F-31290 Avignonet-Lauragais (FR). FERRARA, Pascual [AR/FR]; Libouille Saint- Assiscle, F-31290 Avignonet-Lauragais (FR). KAGHAD, Ahmed, Mourad [FR/FR]; 5, rue de la Poste, F-31450 Montgiscard (FR). (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>
(54) Title: PURIFIED SR-p70 PROTEIN (54) Titre: PROTEINE PURIFIEE SR-p70 (57) Abstract Novel nucleic acid sequences from the tumour-suppressor gene family related to the gene of protein p53, and the corresponding protein sequences, are disclosed. (57) Abrégé Cette invention a pour objet de nouvelles séquences d'acides nucléiques de la famille des gènes suppresseurs de tumeurs apparantée avec le gène de la protéine p53, et les séquences protéiques correspondantes.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

"Protéine purifiée SR-p70".

L'invention concerne de nouvelles séquences d'acides nucléiques de la famille des gènes suppresseurs de tumeurs apparentée avec le gène de la protéine p53, et les séquences protéiques correspondantes.

5 L'invention concerne également les applications prophylactiques, thérapeutiques et diagnostiques de celles-ci, notamment dans le domaine des pathologies liées aux phénomènes d'apoptose ou de transformation cellulaire.

10 Les gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle clef dans la protection contre les phénomènes de cancérisation, et toute modification susceptible d'entraîner la perte de l'un de ces gènes, son inactivation ou son dysfonctionnement, peut avoir un caractère oncogène, créant ainsi des conditions favorables au développement d'un cancer.

15 Les auteurs de la présente invention ont identifié les produits de transcription d'un nouveau gène ainsi que les protéines correspondantes. Ce gène SR-p70 est apparenté au gène suppresseur de tumeur p53, dont l'activité anti-tumorale est liée à son activité de facteur de transcription et plus spécifiquement aux contrôles exercés sur l'activité des gènes Bax et Bcl-2, instrumentaux dans les mécanismes de mort cellulaire.

20 La présente invention est donc relative à des protéines purifiées SR-p70, ou des fragments biologiquement actifs de celles-ci.

L'invention concerne également des séquences d'acides nucléiques isolées codant pour lesdites protéines ou leurs fragments biologiquement actifs et des oligonucléotides spécifiques obtenues à partir de ces séquences.

25 Elle vise en outre les vecteurs de clonage et/ou d'expression contenant au moins l'une des séquences nucléotidiques définies ci-dessus, et les cellules hôtes transfectées par ces vecteurs de clonage et/ou d'expression dans des conditions permettant la réplication et/ou l'expression de l'une desdites séquences nucléotidiques.

30 Les méthodes de production de protéines recombinantes SR-p70 ou de leurs fragments biologiquement actifs par les cellules hôtes transfectées font également partie de l'invention.

L'invention comprend également des anticorps ou des dérivés d'anticorps spécifiques des protéines définies ci-dessus.

35 Elle vise en outre des méthodes de détection des cancers, soit par la mesure de l'accumulation des protéines SR-p70 dans les tumeurs selon des techniques d'immuno-histochimie, soit par la mise en évidence dans le sérum de patients d'auto-anticorps dirigés contre ces protéines.

L'invention concerne également tout inhibiteur ou activateur de l'activité du SR-p70 par exemple d'interaction protéine-protéine faisant intervenir le SR-p70.

Elle concerne aussi des séquences oligonucléotidiques antisens, spécifiques des séquences d'acides nucléiques ci-dessus, pouvant moduler *in vivo* l'expression du gène SR-p70.

L'invention comprend enfin une méthode de thérapie génique dans laquelle des vecteurs tels que par exemple des vecteurs viraux inactivés capables de transférer des séquences codantes pour une protéine selon l'invention sont injectés à des cellules déficientes pour cette protéine, à des fins de régulation des phénomènes d'apoptose ou de réversion de la transformation.

La présente invention a pour objet un polypeptide purifié comprenant une séquence d'acides aminés choisie parmi :

- a) la séquence SEQ ID n° 2 ;
- b) la séquence SEQ ID n° 4 ;
- c) la séquence SEQ ID n° 6 ;
- d) la séquence SEQ ID n° 8 ;
- e) la séquence SEQ ID n° 10 ;
- f) la séquence SEQ ID n° 13 ;
- g) la séquence SEQ ID n° 15 ;
- h) la séquence SEQ ID n° 17 ;
- i) la séquence SEQ ID n° 19 ;

j) toute séquence biologiquement active dérivée de SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19.

Dans la description de l'invention, on utilise les définitions suivantes :

- protéine SR-p70 : un polypeptide comprenant une séquence d'acides aminés choisie parmi les séquences SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19, ou tout fragment ou dérivé de celui-ci biologiquement actif.

- dérivé : tout polypeptide variant du polypeptide de séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19 ou toute molécule résultant d'une modification de nature génétique et/ou chimique de la séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19 c'est-à-dire obtenue par mutation, délétion, addition, substitution et/ou modification chimique d'un seul ou d'un nombre limité d'acides aminés, ainsi que toute séquence

isoforme, c'est-à-dire une séquence identique à la séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19 à l'un de ses fragments ou séquences modifiées, contenant un ou plusieurs acides aminés sous la forme d'énantiomère D, lesdites séquences

5 variantes, modifiées ou isoformes ayant conservé au moins l'une des propriétés les rendant biologiquement actives.

- biologiquement actif : capable de se lier à l'ADN et/ou d'exercer une activité de facteur de transcription et/ou de participer au contrôle du cycle cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose et/ou capable d'être reconnu par les anticorps

10 spécifiques du polypeptide de séquence SEQ ID n°2, SEQ ID n°4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n°13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19 et/ou capable d'induire des anticorps qui reconnaissent ce polypeptide.

La fabrication de dérivés peut avoir différents objectifs, dont en particulier celui d'augmenter l'affinité du polypeptide pour l'ADN ou son activité de facteur de

15 transcription, celui d'améliorer ses taux de production, d'augmenter sa résistance à des protéases, de modifier ses activités biologiques ou de lui conférer de nouvelles propriétés pharmaceutiques et/ou biologiques.

Parmi les polypeptides de l'invention, on préfère le polypeptide d'origine humaine, comprenant la séquence SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 13, SEQ ID n°15, SEQ ID n°17 ou

20 SEQ ID n°19. Le polypeptide de 636 acides aminés correspondant à la séquence SEQ ID n° 6 est identique à plus de 97 % au polypeptide de séquence SEQ ID n° 2.

Le polypeptide de séquence SEQ ID n° 2 et celui de séquence SEQ ID n° 4 sont deux produits d'expression d'un même gène, de même pour les séquences SEQ ID n° 8 et

25 SEQ ID n° 10 et pour les séquences SEQ ID n° 6, SEQ ID n°13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 et SEQ ID n° 19.

Comme il sera expliqué dans les exemples, le polypeptide de séquence SEQ ID n° 4 correspond à une terminaison prématurée du peptide de séquence SEQ ID n° 2, liée à un épissage alternatif du transcript codant pour le polypeptide de SEQ ID n° 2 le plus long (ARN messager) du gène correspondant. De même chez l'humain, les

30 polypeptides correspondant aux séquences SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 13, SEQ ID n°15, SEQ ID n° 17 et SEQ ID n° 19 divergent dans leur composition au niveau des parties, N- et/ou -C terminales et ce consécutif à des épissages alternatifs d'un même transcript primaire. La séquence peptidique N-terminale de la séquence SEQ ID n° 10 est déletée, ce lié à un épissage alternatif de son transcript codant.

Avantageusement, l'invention vise un polypeptide correspondant au domaine de

35 fixation sur l'ADN de l'un des polypeptides précédents.

Ce domaine correspond à la séquence comprise entre le résidu 110 et le résidu 310 pour les séquences SEQ ID n° 2 ou 6, et entre le résidu 60 et le résidu 260 pour la séquence SEQ ID n° 8.

5 La présente invention a également pour objet des séquences d'acides nucléiques codant pour une protéine SR-p70 ou des fragments ou dérivés de celle-ci biologiquement actifs.

Plus préférentiellement, l'invention a pour objet une séquence d'acides nucléiques isolée choisie parmi :

- 10 a) la séquence SEQ ID n° 1 ;
b) la séquence SEQ ID n° 3 ;
c) la séquence SEQ ID n° 5 ;
d) la séquence SEQ ID n° 7 ;
e) la séquence SEQ ID n° 9 ;
f) la séquence SEQ ID n° 11 ;
15 g) la séquence SEQ ID n° 12 ;
h) la séquence SEQ ID n° 14 ;
i) la séquence SEQ ID n° 16 ;
j) la séquence SEQ ID n° 18 ;
k) les séquences d'acides nucléiques capables de s'hybrider spécifiquement à
20 la séquence SEQ ID n° 1, SEQ ID n° 3, SEQ ID n° 5, SEQ ID n° 7, SEQ ID n° 9, SEQ ID n° 11, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14 ou SEQ ID n° 16 ou SEQ ID n° 18 ou à leurs séquences complémentaires, ou de s'hybrider spécifiquement à leurs séquences proximales ;

25 l) les séquences dérivées des séquences a), b), c), d), e), f), g), h), i), j) ou k) du fait de la dégénérescence du code génétique.

Selon un mode de réalisation préféré, l'invention a pour objet les séquences nucléotidiques SEQ ID n° 5, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14, SEQ ID n° 16 et SEQ ID n° 18 correspondant respectivement aux ADNc des protéines humaines des séquences SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 et SEQ ID n° 19.

30 Les différentes séquences nucléotidiques de l'invention peuvent être d'origine artificielle ou non. Il peut s'agir de séquences d'ADN ou d'ARN, obtenues par criblage de banques de séquences au moyen de sondes élaborées sur la base des séquences SEQ ID n° 1, 3, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 16 ou 18. De telles banques peuvent être préparées par des techniques classiques de biologie moléculaire, connues de
35 l'homme de l'art.

Les séquences nucléotidiques selon l'invention peuvent également être préparées par synthèse chimique, ou encore par des méthodes mixtes incluant la modification chimique ou enzymatique de séquences obtenues par criblage de banques.

5 Ces séquences nucléotidiques permettent la réalisation de sondes nucléotidiques, capables de s'hybrider fortement et spécifiquement avec une séquence d'acides nucléiques, d'un ADN génomique ou d'un ARN messager, codant pour un polypeptide selon l'invention ou un fragment biologiquement actif de celui-ci. De telles sondes font également partie de l'invention. Elles peuvent être utilisées comme outil de diagnostic *in vitro* pour la détection, par des expériences d'hybridation, de transcripts spécifiques
10 des polypeptides de l'invention dans des échantillons biologiques ou pour la mise en évidence de synthèses aberrantes ou d'anomalies génétiques telles que la perte d'hétérozygotie ou le réarrangement génétique, résultant d'un polymorphisme, de mutations ou d'un épissage différent.

15 Les sondes de l'invention comportent au minimum 10 nucléotides, et au maximum comportent la totalité de la séquence du gène SR-p70 ou de son ADNc contenu par exemple dans un cosmide.

Parmi les sondes les plus courtes, c'est-à-dire d'environ 10 à 20 nucléotides, les conditions d'hybridation appropriées correspondent aux conditions stringentes
20 usuellement utilisées par l'homme de métier.

La température utilisée est de préférence comprise entre $T_m - 5^\circ \text{C}$ à $T_m - 30^\circ \text{C}$, de préférence encore entre $T_m - 5^\circ \text{C}$ et $T_m - 10^\circ \text{C}$, T_m étant la température de fusion, température à laquelle 50 % des brins d'ADN appariés se séparent.

L'hybridation est de préférence menée dans des solutions à force ionique élevée, telles que notamment des solutions 6 x SSC.

25 De manière avantageuse, les conditions d'hybridation utilisées sont les suivantes :

- température : 42°C ,
 - tampon d'hybridation : 6 x SSC, 5 x Denhart's, 0,1 % SDS,
- telles que décrites dans l'exemple III.

30 Avantageusement, ces sondes sont représentées par les oligonucléotides suivants ou leurs complémentaires :

SEQ ID n° 20 : GCG AGC TGC CCT CGG AG

SEQ ID n° 21 : GGT TCT GCA GGT GAC TCA G

SEQ ID n° 22 : GCC ATG CCT GTC TAC AAG

35 SEQ ID n° 23 : ACC AGC TGG TTG ACG GAG

SEQ ID n° 24 : GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG

SEQ ID n° 25 : GTG GAT CTC GGC CTC C

SEQ ID n° 26 : AGG CCG GCG TGG GGA AG
SEQ ID n° 27 : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G
SEQ ID n° 28 : GCG GCC ACG ACC GTG AC
5 SEQ ID n° 29 : GGC AGC TTG GGT CTC TGG
SEQ ID n° 30 : CTG TAC GTC GGT GAC CCC
SEQ ID n° 31 : TCA GTG GAT CTC GGC CTC
SEQ ID n° 32 : AGG GGA CGC AGC GAA ACC
SEQ ID n° 33 : CCA TCA GCT CCA GGC TCT C
SEQ ID n° 34 : CCA GGA CAG GCG CAG ATG
10 SEQ ID n° 35 : GAT GAG GTG GCT GGC TGG A
SEQ ID n° 36 : TGG TCA GGT TCT GCA GGT G
SEQ ID n° 37 : CAC CTA CTC CAG GGA TGC
SEQ ID n° 38 : AGG AAA ATA GAA GCG TCA GTC
SEQ ID n° 39 : CAG GCC CAC TTG CCT GCC
15 SEQ ID n° 40 : CTG TCC CCA AGC TGA TGA G

Préférentiellement, les sondes de l'invention sont marquées, préalablement à leur utilisation. Pour cela, plusieurs techniques sont à la portée de l'homme du métier (marquage fluorescent, radioactif, chimioluminescent, enzymatique, etc).

20 Les méthodes de diagnostic *in vitro* dans lesquelles ces sondes nucléotidiques sont mises en oeuvre, sont incluses dans l'objet de la présente invention.

Ces méthodes concernent par exemple la détection de synthèses anormales (ex. accumulation de produits de transcription) ou d'anomalies génétiques, telles que la perte d'hétérozygotie et le réarrangement génétique, et les mutations ponctuelles au
25 niveau des séquences nucléotidiques d'acides nucléiques codant pour une protéine SR-p70, selon la définition donnée précédemment.

Les séquences nucléotidiques de l'invention sont également utiles pour la fabrication et l'utilisation d'amorces oligonucléotidiques pour des réactions de séquençage ou d'amplification spécifique selon la technique dite de PCR ou toute variante de celle-ci
30 (Ligase Chain Reaction (LCR), ...).

Des paires d'amorces préférées sont constituées par des amorces choisies sur les séquences nucléotidiques : SEQ ID n° 1 : séquence de singe de 2 874 nucléotides et
SEQ ID n° 5 : ADNc SR-p70a humain, notamment en amont du codon ATG d'initiation et en aval du codon TGA d'arrêt de traduction.

35 Avantageusement, ces amorces sont représentées par les couples suivants:

- couple n°1 :

amorce sens : GCG AGC TGC CCT CGG AG (SEQ ID n° 20)

amorce antisens : GGT TCT GCA GGT GAC TCA G (SEQ ID n° 21)

5

- couple n°2 :

amorce sens : GCC ATG CCT GTC TAC AAG (SEQ ID n°22)

amorce antisens : ACC AGC TGG TTG ACG GAG (SEQ ID n° 23)

10

- couple n° 3 :

amorce sens : GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG (SEQ ID n° 24)

amorce antisens : GTG GAT CTC GGC CTC C (SEQ ID n° 25)

- couple n° 4 :

15

amorce sens : AGG CCG GCG TGG GGA AG (SEQ ID n° 26)

amorce antisens : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G (SEQ ID n° 27)

- couple n° 5 :

20

amorce sens : GCG GCC ACG ACC GTG A (SEQ ID n° 28)

amorce antisens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (SEQ ID n°29)

- couple n° 6 :

amorce sens : CTG TAC GTC GGT GAC CCC (SEQ ID n°30)

amorce antisens : TCA GTG GAT CTC GGC CTC (SEQ ID n° 31)

25

- couple n° 7 :

amorce sens : AGG GGA CGC AGC GAA ACC (SEQ ID n° 32)

amorce antisens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (SEQ ID n° 29)

- couple n° 8 :

30

amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)

amorce antisens : CCA TCA GCT CCA GGC TCT C (SEQ ID n° 33)

- couple n° 9 :

35

amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)

amorce antisens : CCA GGA CAG GCG CAG ATG (SEQ ID n° 34)

- couple n° 10 :

amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)

amorce antisens : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G (SEQ ID n° 27)

5

- couple n° 11 :

amorce sens : CAC CTA CTC CAG GGA TGC (SEQ ID n° 37)

amorce antisens : AGG AAA ATA GAA GCG TCA GTC (SEQ ID n° 38)

10

- couple n° 12 :

amorce sens : CAG GCC CAC TTG CCT GCC (SEQ ID n° 39)

amorce antisens : CTG TCC CCA AGC TGA TGA G (SEQ ID n° 40)

Ces amorces correspondent aux séquences allant respectivement :

15

- du nucléotide n° 124 au nucléotide n° 140 sur SEQ ID n° 1 et du nucléotide n° 1 au nucléotide n° 17 sur SEQ ID n°5 pour SEQ ID N° 20

- du nucléotide n° 2280 au nucléotide n° 2262 sur SEQ ID n° 1 et du nucléotide n° 2156 au nucléotide 2138 sur SEQ ID n°5 pour SEQ ID N° 21

- du nucléotide n° 684 au nucléotide n° 701 sur SEQ ID n° 1 pour SEQ ID N° 22

20

- du nucléotide n° 1447 au nucléotide n° 1430 sur SEQ ID n° 1 et du nucléotide 1324 au nucléotide 1307 sur SEQ ID n°5 pour SEQ ID N° 23

- du nucléotide 1434 au nucléotide 1454 sur SEQ ID n°1 et du nucléotide 1311 au nucléotide1331 sur SEQ ID n°5 pour SEQ ID n° 24

- du nucléotide 2066 au nucléotide 2051 sur SEQ ID n°1 et du nucléotide 1940 au nucléotide 1925 sur SEQ ID n°5 pour SEQ ID n°25.

25

- du nucléotide 16 au nucléotide 32 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 26

- du nucléotide 503 au nucléotide 485 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 27

- du nucléotide 160 au nucléotide 176 sur SEQ ID n° 11 pour SEQ ID n° 28

- du nucléotide 1993 au nucléotide 1976 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 29

30

- du nucléotide 263 au nucléotide 280 sur SEQ ID n° 11 pour SEQ ID n° 30

- du nucléotide 1943 au nucléotide 1926 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 31

- du nucléotide 128 au nucléotide 145 sur la séquence nucléotidique représentée à la figure 22 pour SEQ ID n° 32

- du nucléotide 1167 au nucléotide 1149 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 33

35

- du nucléotide 928 au nucléotide 911 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 34

- du nucléotide 677 au nucléotide 659 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 35

- du nucléotide 1605 au nucléotide 1587 sur SEQ ID n° 5 pour SEQ ID n° 36

- du nucléotide 1 au nucléotide 18 sur la séquence nucléotidique représentée à la figure 13 pour SEQ ID n° 37
- du nucléotide 833 au nucléotide 813 sur la séquence nucléotidique représentée à la figure 13 pour SEQ ID n° 38
- du nucléotide 25 au nucléotide 42 sur la séquence nucléotidique représentée à la figure 13 pour SEQ ID n° 39
- du nucléotide 506 au nucléotide 488 sur la séquence nucléotidique représentée à la figure 13 pour SEQ ID n° 40

Les séquences nucléotidiques selon l'invention peuvent avoir par ailleurs des utilisations en thérapie génique, notamment pour le contrôle des phénomènes d'apoptose et de réversion de la transformation.

Les séquences nucléotidiques selon l'invention peuvent par ailleurs être utilisées pour la production de protéines recombinantes SR-p70, selon la définition qui a été donnée à ce terme.

Ces protéines peuvent être produites à partir des séquences nucléotidiques définies ci-dessus, selon des techniques de production de produits recombinants connues de l'homme du métier. Dans ce cas, la séquence nucléotidique utilisée est placée sous le contrôle de signaux permettant son expression dans un hôte cellulaire.

Un système efficace de production d'une protéine recombinante nécessite de disposer d'un vecteur, par exemple d'origine plasmidique ou virale, et d'une cellule hôte compatible.

L'hôte cellulaire peut être choisi parmi des systèmes procaryotes, comme les bactéries, ou eucaryotes, comme par exemple les levures, cellules d'insectes, CHO (cellules d'ovaires de hamster chinois) ou tout autre système avantageusement disponible. Un hôte cellulaire préféré pour l'expression des protéines de l'invention est constitué par la bactérie *E. coli*, notamment la souche MC 1061 (Clontec).

Le vecteur doit comporter un promoteur, des signaux d'initiation et de terminaison de la traduction, ainsi que les régions appropriées de régulation de la transcription. Il doit pouvoir être maintenu de façon stable dans la cellule et peut éventuellement posséder des signaux particuliers spécifiant la sécrétion de la protéine traduite.

Ces différents signaux de contrôle sont choisis en fonction de l'hôte cellulaire utilisé. A cet effet, les séquences nucléotidiques selon l'invention peuvent être insérées dans des vecteurs à réplication autonome au sein de l'hôte choisi, ou des vecteurs intégratifs de l'hôte choisi. De tels vecteurs seront préparés selon les méthodes couramment utilisées par l'homme du métier, et les clones en résultant peuvent être

introduits dans un hôte approprié par des méthodes standard, telles que par exemple l'électroporation.

Les vecteurs de clonage et/ou d'expression contenant au moins l'une des séquences nucléotidiques définies ci-dessus font également partie de la présente invention.

5 Un vecteur de clonage et d'expression préféré est le plasmide pSE1 qui comporte à la fois les éléments nécessaires pour son utilisation comme vecteur de clonage dans *E.coli* (origine de répllication dans *E. coli* et gène de résistance à l'ampicilline, provenant du plasmide pTZ 18R), et comme vecteur d'expression dans les cellules animales (promoteur, intron, site de polyadénylation, origine de répllication du virus SV40), ainsi que les éléments permettant sa copie en simple brin dans un but de séquençage (origine de répllication du phage f1).

Les caractéristiques de ce plasmide sont décrites dans la demande EP 0 506 574.

Sa construction, ainsi que l'intégration des ADNc provenant des séquences d'acides nucléiques de l'invention sont par ailleurs décrites dans les exemples ci-après.

15 Selon un mode de réalisation préféré, les protéines de l'invention sont sous forme de protéines de fusion, notamment sous forme de protéine fusionnée avec la glutathione S-transférase (GST). Un vecteur d'expression désigné dans ce cas est représenté par le vecteur plasmidique pGEX-4T-3 (Pharmacia ref-27.4583).

L'invention vise en outre les cellules hôtes transfectées par ces vecteurs précédents.

20 Ces cellules peuvent être obtenues par l'introduction dans des cellules hôtes d'une séquence nucléotidique insérée dans un vecteur tel que défini ci-dessus, puis la mise en culture desdites cellules dans des conditions permettant la répllication et/ou l'expression de la séquence nucléotidique transfectée.

25 Ces cellules sont utilisables dans une méthode de production d'un polypeptide recombinant de séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14, SEQ ID n° 16 ou SEQ ID n° 18 ou tout fragment ou dérivé biologiquement actif de celui-ci.

30 La méthode de production d'un polypeptide de l'invention sous forme recombinante est elle-même comprise dans la présente invention, et se caractérise en ce que l'on cultive les cellules transfectées dans des conditions permettant l'expression d'un polypeptide recombinant de séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14, SEQ ID n° 16 ou SEQ ID n° 18 ou de tout fragment ou dérivé biologiquement actif de celui-ci, et que l'on récupère ledit polypeptide recombinant.

35 Les procédés de purification utilisés sont connus de l'homme du métier. Le polypeptide recombinant peut être purifié à partir de lysats et extraits cellulaires, du

5 surnageant du milieu de culture, par des méthodes utilisées individuellement ou en combinaison, telles que le fractionnement, les méthodes de chromatographie, les techniques d'immunoaffinité à l'aide d'anticorps mono ou polyclonaux spécifiques, etc. Une variante préférée consiste à produire un polypeptide recombinant fusionné à une protéine "porteuse" (protéine chimère). L'avantage de ce système est qu'il permet une stabilisation et une diminution de la protéolyse du produit recombinant, une augmentation de la solubilité au cours de la renaturation *in vitro* et/ou une simplification de la purification lorsque le partenaire de fusion possède une affinité pour un ligand spécifique.

10 Avantageusement, les polypeptides de l'invention sont fusionnés avec la glutathion S-transférase en position N-terminale (système "GST" Pharmacia). Le produit de fusion est dans ce cas détecté et quantifié grâce à l'activité enzymatique de la GST. Le réactif colorimétrique utilisé est un accepteur de glutathion, substrat de la GST. Le produit recombinant est purifié sur un support de chromatographie auquel ont été préalablement couplées des molécules de glutathion.

15 Les anticorps mono ou polyclonaux capables de reconnaître spécifiquement une protéine SR-p70 selon la définition donnée précédemment font également partie de l'invention. Des anticorps polyclonaux peuvent être obtenus à partir du sérum d'un animal immunisé contre la protéine, produite par exemple par recombinaison génétique suivant la méthode décrite ci-dessus, selon les modes opératoires usuels.

20 Les anticorps monoclonaux peuvent être obtenus selon la méthode classique de culture d'hybridomes décrite par Köhler et Milstein, Nature, 1975, 256, 495-497.

25 Des anticorps avantageux sont des anticorps dirigés contre la région centrale comprise entre le résidu 110 et le résidu 310 pour les séquences SEQ ID n° 2 ou 6 ou entre le résidu 60 et le résidu 260 pour la séquence SEQ ID n° 8.

Les anticorps selon l'invention sont par exemple des anticorps chimériques, des anticorps humanisés, des fragments Fab et F(ab')₂. Ils peuvent également se présenter sous forme d'immunoconjugués ou d'anticorps marqués.

30 Par ailleurs, outre leur utilisation pour la purification des polypeptides recombinants, les anticorps de l'invention, en particulier les anticorps monoclonaux, peuvent également être utilisés pour la détection de ces polypeptides dans un échantillon biologique.

35 Ils constituent ainsi un moyen d'analyse immunocytochimique ou immunohistochimique de l'expression de protéines SR-p70 sur des coupes de tissus

spécifiques, par exemple par immunofluorescence, marquage à l'or, immunoconjugués enzymatiques.

Ils permettent notamment de mettre en évidence une accumulation anormale de protéines SR-p70 dans certains tissus ou prélèvements biologiques, ce qui les rend utiles pour la détection des cancers ou le suivi de l'évolution ou de la rémission de cancers préexistants.

Plus généralement, les anticorps de l'invention peuvent être avantageusement mis en oeuvre dans toute situation où l'expression d'une protéine SR-p70 doit être observée.

L'invention concerne donc également un procédé de diagnostic *in vitro* de pathologies corrélées à une expression ou une accumulation anormale de protéines SR-p70, notamment les phénomènes de cancérisation, à partir d'un prélèvement biologique, caractérisé en ce que l'on met en contact au moins un anticorps de l'invention avec ledit prélèvement biologique, dans des conditions permettant la formation éventuelle de complexes immunologiques spécifiques entre une protéine SR-p70 et le ou lesdits anticorps et en ce que l'on détecte les complexes immunologiques spécifiques éventuellement formés.

L'invention concerne également un kit pour le diagnostic *in vitro* d'une expression ou une accumulation anormale de protéines SR-p70 dans un prélèvement biologique et/ou pour la mesure du taux d'expression de celle-ci dans ledit prélèvement comprenant :

- au moins un anticorps spécifique d'une protéine SR-p70, éventuellement fixé sur un support,
- des moyens de révélation de la formation de complexes antigènes/anticorps spécifiques entre une protéine SR-p70 et ledit anticorps et/ou des moyens de quantification de ces complexes.

L'invention vise également une méthode de diagnostic précoce de la formation des tumeurs, par la mise en évidence dans le sérum d'un individu, d'auto-anticorps dirigés contre une protéine SR-p70.

Une telle méthode de diagnostic précoce est caractérisée en ce que l'on met en contact un échantillon de sérum prélevé chez un individu avec un polypeptide de l'invention, éventuellement fixé sur un support, dans des conditions permettant la formation de complexes immunologiques spécifiques entre ledit polypeptide et les auto-anticorps éventuellement présents dans l'échantillon de sérum, et en ce que l'on détecte les complexes immunologiques spécifiques éventuellement formés.

L'invention a également pour objet une méthode de détermination d'une variabilité allélique, d'une mutation, d'une délétion, d'une insertion, d'une perte d'hétérozygotie

ou d'une anomalie génétique du gène SR-p70, pouvant être impliquées dans des pathologies caractérisée en ce qu'elle utilise au moins une séquence nucléotidique décrite ci-dessus. Parmi les méthodes de détermination d'une variabilité allélique, d'une mutation, d'une délétion, d'une insertion, d'une perte d'hétérozygotie ou d'une
5 anomalie génétique du gène SR-p70, on préfère la méthode caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une étape d'amplification par PCR de la séquence nucléique cible du SR-p70 susceptible de présenter un polymorphisme, une mutation, une délétion ou une insertion à l'aide de couple d'amorces de séquences nucléotidiques définies ci-dessus, une étape au cours de laquelle on procède au
10 traitement des produits amplifiés à l'aide d'enzyme de restriction approprié et une étape au cours de laquelle on procède à la détection ou au dosage d'au moins l'un des produits de la réaction enzymatique.

L'invention comprend également des compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif un polypeptide répondant aux définitions précédentes, préfé-
15 rentiellement sous forme soluble, associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

De telles compositions offrent une nouvelle approche pour traiter les phénomènes de cancérisation au niveau du contrôle de la multiplication et la différenciation cellulaire. Préférentiellement, ces compositions peuvent être administrées par voie systémique,
20 de préférence par voie intraveineuse, par voie intramusculaire, intradermique ou par voie orale.

Leurs modes d'administration, posologies et formes galéniques optimaux peuvent être déterminés selon les critères généralement pris en compte dans l'établissement d'un traitement thérapeutique adapté à un patient comme par exemple l'âge ou le poids
25 corporel du patient, la gravité de son état général, la tolérance au traitement et les effets secondaires constatés, etc.

L'invention comprend enfin une méthode de thérapie génique dans laquelle des séquences nucléotidiques codant pour une protéine SR-p70 sont transférées à des
30 cellules cibles par le biais de vecteurs viraux inactivés.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaissent dans la suite de la description avec les exemples et les figures dont les légendes sont représentées ci-
après.

LEGENDE DES FIGURES

- 5 Figure 1 : Comparaison nucléique de l'ADNc du SR-p70a de singe (correspondant à SEQ ID n°1) avec la séquence nucléique de l'ADNc de p53 de singe.
- Figure 2 : Comparaison protéique de SR-p70a de singe avec la protéine p53 de singe (sw : p53-cerae).
- 10 Figure 3 : Comparaison de la séquence nucléique de l'ADNc de SR-p70a et b de singe (correspondant respectivement à SEQ ID n° 1 et SEQ ID n° 3).
- Figure 4 : Séquence nucléique et séquence protéique déduite de SR-p70a de singe.
- 15 Figure 5 : Séquence nucléique partielle et séquence protéique déduite complète de
de
SR-p70b de singe.
- 20 Figure 6 : Séquence nucléique partielle et séquence protéique complète déduite de
de
SR-p70a humain (correspondant à SEQ ID n° 5).
- 25 Figure 7 : Séquence nucléique partielle et séquence protéique déduite complète de
de
SR-p70c de souris (correspondant à SEQ ID n° 7).
- 30 Figure 8 : Séquence nucléique partielle et séquence protéique déduite partielle de
SR-p70a de souris (correspondant à SEQ ID n° 9).
- Figure 9 : Multialignement des protéines déduites des ADNc SR-p70 de singe (a et b), humain (a) et de souris (a et c).
- 35 Figure 10a : Immunoempreinte de la protéine SR-p70.
- Figure 10b : Détection de la protéine endogène SR-p70.

Figure 11 : Localisation chromosomique du gène SR-p70 humain. Le signal apparaît sur le chromosome 1, dans la région p36.

Figure 12 : Structure génomique du gène SR-p70 et comparaison avec celle du gène p53. Les séquences protéiques humaines du SR-p70a (ligne du haut de l'alignement) et de la p53 (ligne du bas) sont morcelées en peptides en fonction des exons respectifs à partir desquels ils sont codés. Les chiffres au niveau des flèches correspondent à la numérotation des exons correspondants.

Figure 13 : Séquence génomique humaine du SR-p70 depuis le 3' de l'intron 1 jusqu'au 5' de l'exon 3. Les introns sont encadrés. Aux positions 123 et 133, sont localisées deux positions nucléiques variables (G → A en 123 et C → T en 133). Les sites de restriction de l'enzyme StyI sont soulignés (position 130 dans le cas où il y a présence d'un T au lieu d'un C à la position 133, position 542 et position 610). Les flèches positionnent les amorces nucléiques utilisées dans l'exemple XI.

Figure 14 : Comparaison nucléique du 5' des ADNc humains du SR-p70d et du SR-p70a.

Figure 15 : Multialignement des séquences nucléiques correspondant au SR-p70 humain a, b, d, e, et f.

Figure 16 : Multi-alignement des protéines déduites des ADNc SR-p70 humains (a, b, d, e et f).

Figure 17 : Séquence nucléique partielle et séquence protéique déduite partielle du SR-p70a humain. Les deux bases en caractères gras correspondent à deux positions variables (voir figure 6). Cette séquence présente une région 5' non codante plus complète que celle présentée dans la figure 6.

Figure 18 : Analyse des transcrits SR-p70a après amplification par PCR.
piste M : marqueurs de poids moléculaires "1 kb ladder" (GIBCO-BRL)

piste 1 : lignée HT29
piste 3 : lignée SK-N-AS
piste 5 : lignée UMR-32
piste 7 : lignée U-373 MG
piste 9 : lignée SW 480
piste 11 : lignée CHP 212
piste 13 : lignée SK-N-MC

pistes 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : témoins négatifs correspondant aux pistes 1, 3, 5, 7, 9, 11 et 13 respectivement (absence de transcriptase inverse dans la réaction RT-PCR).

Figure 19 : A : Analyse par électrophorèse sur gel d'agarose des fragments génomiques amplifiés par PCR (depuis le 3' de l'intron 1 jusqu'au 5' de l'exon 3). La numérotation des pistes correspond à la numérotation de l'échantillonnage témoin. Piste M : marqueurs de poids moléculaires ("1 kb ladder").

B : Analyse identique à celle de la partie A après une digestion par l'enzyme de restriction Styl des mêmes échantillons.

Figure 20 : Représentation schématique avec une carte de restriction partielle du plasmide pCDNA3 contenant le SR-p70a humain.

EXEMPLE I

Clonage de l'ADNc du SR-p70 de cellules COS-3.

5 **1. Culture des cellules COS-3**

Les cellules COS-3 (cellules de rein de singe vert d'Afrique transformées par l'antigène T du virus SV 40) sont cultivées dans le milieu DMEM (GIBCO-BRL référence 41 965-047) contenant 2 mM de L-glutamine et supplémenté avec 50 mg/l de gentamycine et de 5 % de sérum de bovin foetal (GIBCO-BRL référence 10231-074) jusqu'à semi-confluence.

2. Préparation de l'ARN messager

a) extraction de l'ARN messager

15 Les cellules sont récupérées de la façon suivante :
- les cellules adhérentes sont lavées deux fois avec du tampon PBS (phosphate buffered saline, référence 04104040-GIBCO-BRL) puis grattées avec un grattoir en caoutchouc et centrifugées.

20 Le culot cellulaire est mis en suspension dans le tampon de lyse de composition suivante : guanidine-thiocyanate 4M ; citrate de sodium 25mM pH 7 ; sarcosyl 0,5 % ; β -mercaptoéthanol 0,1 M. La suspension est soniquée à l'aide d'un sonicateur Ultra-Turrax n° 231256(Janke et Kundel) à puissance maximale pendant une minute. On ajoute de l'acétate de sodium pH 4 jusqu'à 0,2 M. La solution est extraite avec un volume d'un mélange phénol/chloroforme (v/v ; 5/1). On précipite à -20°C l'ARN contenu dans la phase aqueuse à l'aide d'un volume d'isopropanol.
25 Le culot est resuspendu dans le tampon de lyse. La solution est à nouveau extraite avec un mélange phénol/chloroforme et l'ARN est précipité avec de l'isopropanol. Après lavage du culot avec de l'éthanol 70 % puis 100 %, l'ARN est resuspendu dans de l'eau.

30 b) Purification de la fraction poly A⁺ de l'ARN

La purification de la fraction poly A⁺ de l'ARN est réalisée à l'aide du kit Dynabeads oligo (dT)₂₅ de DYNAL (référence 610.05) suivant le protocole préconisé par le fabricant. Le principe est basé sur l'utilisation de billes polystyrène super-paramagnétique sur lesquelles est attaché un oligonucléotide poly(dT)₂₅. La fraction poly A⁺ de l'ARN est hybridée sur l'oligo(dT)₂₅ couplé aux billes que l'on piège sur un support magnétique.
35

3. Constitution de la banque d'ADN complémentaire

a) préparation de l'ADN complémentaire

A partir de 0,5 µg des ARN-poly A⁺ de cellules COS-3 obtenus à l'issue de l'étape 2, on prépare l'ADN complémentaire simple-brin marqué au ³²P.dCTP (l'ADN complémentaire obtenu présente une activité spécifique de 3000 dpm/ng) avec l'amorce synthétique de séquence suivante (comprenant un site BamHI) :

5'<GATCCGGGCC CTTTTTTTTT TTT<3'

dans un volume de 30 µl de tampon de composition : Tris HCl 50 mM pH 8,3, MgCl₂ 6 mM, DTT 10 mM, KCl 40 mM, contenant 0,5 mM de chacun des désoxynucléotides triphosphates, 30µCi de dCTP α³²P et 30 U de RNasin (promega). Après une heure d'incubation à 37°C, puis 10 minutes à 50°C, puis de nouveau 10 minutes à 37°C, avec 200 unités de l'enzyme transcriptase inverse RNase H⁺ (GIBCO-BRL référence 8064A), on ajoute 4 µl d'EDTA.

b) Hydrolyse alcaline de la matrice ARN

On ajoute 6 µl d'une solution de NaOH 2N, puis on incube pendant 5 minutes à 65° C.

c) Purification sur colonne sephacryl S400

Afin d'éliminer l'amorce synthétique, on purifie l'ADN complémentaire sur une colonne de 1 ml de sephacryl S400 (Pharmacia), équilibrée dans du tampon TE.

Les deux premières fractions radioactives sont regroupées et précipitées avec 1/10 de volume d'une solution d'acétate d'ammonium 10 M et 2,5 volumes d'éthanol, ceci après une extraction, avec un volume de chloroforme.

d) Addition homopolymérique de dG

On allonge l'ADN complémentaire en 3' avec une "queue" de dG avec 20 unités de l'enzyme terminale transférase (Pharmacia 27073001). On incube dans 20 µl de tampon de composition : Tris HCl 30 mM pH 7,6 ; chlorure de cobalt 1mM, acide cacodylique 140 mM, DTT 0,1mM, dGTP 1 mM, pendant 15 minutes à 37°C, puis on ajoute 2 µl d'EDTA 0,5 M.

e) On répète à nouveau les étapes b) et c)

f) Appariement du vecteur de clonage pSE1 (EP 506 574) et de l'ADN complémentaire en présence de l'adaptateur.

On centrifuge, le culot est dissous dans 33 µl de tampon TE, on ajoute 5 µl (125 ng) de vecteur de clonage pSE1, 1 µl(120 ng) de l'adaptateur de séquence suivante (comprenant un site Apal) :

5'AAAAAAAAAAAAAGGGCCCG3'.

10 µl d'une solution de NaCl 200 mM, on incube pendant 5 minutes à 65°C puis on laisse refroidir le mélange réactionnel jusqu'à température ambiante.

g) Ligation

5 On ligue le vecteur de clonage et l'ADNc simple brin dans un volume de 100 µl avec 32,5 unités de l'enzyme ADN ligase du phage T4 (Pharmacia référence 270 87002) pendant une nuit à 15°C dans un tampon de composition : Tris HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ATP 1 mM.

h) Synthèse du deuxième brin de l'ADNc

10 On élimine les protéines par extraction au phénol suivie d'une extraction au chloroforme, puis on ajoute 1/10ème de volume d'une solution d'acétate d'ammonium 10 mM, puis 2,5 volumes d'éthanol. On centrifuge, le culot est dissous dans le tampon de composition Tris acétate 33 mM pH 7,9 acétate de potassium 62,5 mM, acétate de magnésium 1 mM et dithiothréitol (DTT) 1 mM, le deuxième brin d'ADN
15 complémentaire est synthétisé dans un volume de 30 µl avec 30 unités de l'enzyme ADN polymérase du phage T4 (Pharmacia, référence 270718) et un mélange de 1 mM des quatre désoxynucléotides triphosphates de dATP, dCTP, dGTP et dTTP, ainsi que deux unités de la protéine du gène 32 du phage T4 (Pharmacia, référence 27-0213)) pendant une heure à 37°C. On extrait au phénol et on retire les traces de
20 phénol par une colonne de polyacrylamide P10 (Biogel P10-200-400 mesh - référence 15011050 - Biorad).

i) Transformation par électroporation

On transforme des cellules *E. Coli* MC 1061 avec l'ADN recombinant obtenu précédemment par électroporation à l'aide de l'appareil Biorad Gene Pulser (Biorad) utilisé à 2,5 kV dans les conditions prescrites par le fabricant, puis on fait pousser
25 les bactéries pendant une heure dans du milieu dit milieu LB (Sambrook *op cite*) de composition : bactotryptone 10 g/l ; extrait de levure 5 g/l ; NaCl 10 g/l.

On détermine le nombre de clones indépendants en étalant une dilution au 1/1000ème de la transformation après la première heure d'incubation sur une boîte de milieu LB additionné de 1,5 % d'agar (p/v) et de 100 µg/ml d'ampicilline, appelé
30 par la suite milieu LB gélosé. Le nombre de clones indépendants est de 1 million.

j) Analyse des ADNc de la banque

35 Dans le cadre de l'analyse de clones individualisés de la banque par un séquençage nucléique du 5' des ADNc, un clone, dénommé SR-p70a s'est révélé présenter une homologie partielle avec l'ADNc de la protéine déjà connue, la protéine p53 (Genbank X 02469 et X 16384) (Figure 1). Les séquences ont été réalisées avec le kit United States Biochemical (référence 70770) et/ou le kit Applied

Biosystems (références 401434 et/ou 401628) qui utilisent la méthode de Sanger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA ; 1977, 14, 5463-5467. L'ADN plasmidique est préparé à partir du kit WIZARD mini préparation (Promega référence A7510). Les amorces utilisées sont des oligonucléotides de 16 à 22 mer, complémentaires soit

5 au vecteur pSE1 dans la région immédiatement en 5' de l'ADNc, soit à la séquence de l'ADNc.

Un second ADNc a été isolé à partir de la même banque en criblant de manière similaire à la technique décrite dans l'EXEMPLE III 3) ci-après avec un fragment de l'ADN SR-p70a marqué au ³²P avec le kit BRL "Random Primers DNA labelling systems" (référence 18187-013). Les tampons d'hybridation et de lavage sont additionnés de 50 % de formamide. Le dernier lavage est réalisé en 0,1 x SSC/SDS 0,1 % à 60°C. Cette seconde séquence (ADNc SR-p70b) est identique à la première mais présente un fragment interne délété (Figure 3).

10

Les deux ADNc SR-p70, d'une longueur de 2874 nucléotides (SR-p70a) et de 2780 nucléotides (SR-p70b) correspondent aux produits d'un seul gène, un épissage alternatif entraînant une déletion de 94 bases entre les nucléotides 1637 et 1732 et une terminaison prématurée de la protéine codée correspondante. Les protéines déduites des deux ADNc présentent respectivement 637 acides aminés et 499 acides aminés (Figures 4 et 5).

15

20

EXEMPLE II

Obtention de la séquence et clonage de l'ADNc de la protéine SR-p70a à partir de cellules HT-29 (Adénocarcinome de colon humain).

25

1) Culture des cellules HT-29

Les cellules sont cultivées en milieu McCoy 5 (GIBCO 26600-023) additionné de 10 % de sérum foetal de veau (GIBCO 10081-23) et 50 mg/l de gentamycine jusqu'à semi-confluence.

30

2) Préparation de l'ADN complémentaire

L'ARN messager est préparé comme décrit dans l'EXEMPLE I.2. L'ADNc est préparé de manière similaire à celle décrite dans l'EXEMPLE I.3 avec 5 µg d'ARN messager total en utilisant une amorce poly(T)₁₂. La réaction n'est pas interrompue avec de l'EDTA.

35

3) Amplification spécifique de l'ADNc humain par la technique dite de PCR

La polymérisation est réalisée avec 4 µl d'ADNc dans 50 µl final avec le tampon de composition suivante : Tris HCl 10 mM pH 8,3, MgCl₂ 2,5 mM, KCl 50 mM en présence de 10 % DMSO, dNTP 0,5 mM, 4 µg/ml de chacune des deux amorces nucléiques et de 2,5 unités de Taq ADN polymérase (Boehringer). Les couples d'amorces ont été choisis sur la séquence nucléique du clone SR-p70 de COS-3, notamment en amont de l'ATG d'initiation et en aval du TGA d'arrêt de traduction et sont de compositions suivantes :

amorce sens : ACT GGT ACC GCG AGC TGC CCT CGG AG
site de restriction Kpn I

amorce antisens : GAC TCT AGA GGT TCT GCA GGT GAC TCA G.
site de restriction Xba I

La réaction est réalisée durant 30 cycles 94°C/1 minute, 54-60°C/1 minute 30 secondes et 72°C/1 minute 30 secondes, suivi d'un dernier cycle de 72°C/6 minutes.

4) Obtention de la séquence de l'ADNc humain

Dans un premier temps, le produit de PCR est éliminé des oligonucléotides sur une colonne de sephacryl S400 puis déssalé par chromatographie d'exclusion sur une colonne de polyacrylamide P10 (Biorad référence 1504144). Les réactions de séquençage sont réalisées à l'aide du kit Applied Biosystems (référence 401628) avec des oligonucléotides spécifiques de l'ADNc. La séquence obtenue est très similaire à celle du SR-p70a de singe et la protéine déduite contient 636 acides aminés (Figure 6).

De manière similaire, d'autres séquences issues de lignées ou de tissus humains ont été obtenues pour la partie codante du SR-p70 humain, notamment à partir du poumon ou du pancréas. Les protéines déduites de ces séquences sont identiques à celles obtenues pour la lignée HT-29.

5) Clonage de l'ADNc humain dans le plasmide pCDNA3 (Invitrogen V 790-20)

Le produit PCR obtenu en 3) ainsi que le plasmide sont digérés par les deux enzymes de restriction Kpn I et Xba I puis purifiés après migration sur un gel d'agarose 1 % à l'aide du kit Geneclean (Bio 101 référence 3105). Après ligation avec 100 ng d'insert

et 10 ng de vecteur et transformation (technique décrite dans l'EXEMPLE I.3.g et i, les clones recombinants sont vérifiés par séquençage à l'aide du kit Applied Biosystems cité ci-dessus.

5

EXEMPLE III

Clonage de l'ADNc du SR-p70 de souris à partir de cellules AtT-20 (tumeur hypophysaire)

10

1) Culture cellulaire de la lignée AtT-20

Les cellules sont cultivées dans du milieu Ham F10 (GIBCO 31550-023) additionné de 15 % de sérum de cheval (GIBCO 26050-047) et de 2,5 % de sérum foetal de veau (GIBCO 10081-073) et de 50 mg/l de gentamycine jusqu'à semi-confluence.

15

2) Préparation de la banque d'ADN complémentaire

La banque est réalisée comme décrit dans l'EXEMPLE I, 2) et 3) à partir des cellules cultivées ci-dessus.

20

3) Criblage de la banque

a) Préparation des membranes

Les clones de la banque sont étalés sur du milieu LB gélosé (boîtes de petri diamètre 150) revêtu de membranes Biodyne A (PALL référence BNNG 132). Après une nuit à 37°C, les clones sont transférés par contact sur de nouvelles membranes. Ces dernières sont traitées en les déposant sur du papier Whatman 3 mm imbibé des solutions suivantes : NaOH 0.5 N, NaCl 1.5 M pendant 5 minutes puis Tris HCl 0.5 M pH 8, NaCl 1.5 M pendant 5 minutes. Après un traitement à la protéinase K dans le tampon suivant : Tris HCl 10 mM pH 8, EDTA 10 mM, NaCl 50 mM, SDS 0.1 %, protéinase K 100 µg/ml pendant une heure à température ambiante, les membranes sont lavées abondamment dans du 2 x SSC (sodium citrate NaCl), séchées, puis incubées au four sous vide à 80°C pendant 20 minutes.

25

30

b) Préparation de la sonde

Sur la base de séquences des ADNc SR-p70 de singe et d'humain, une première séquence a été réalisée sur un fragment amplifié à partir de l'ARNm de la lignée AtT-20 comme décrit dans l'EXEMPLE II.3 et 4 avec les oligomères de compositions suivantes :

35

amorce sens : GCC ATG CCT GTC TAC AAG

amorce antisens : ACC AGC TGG TTG ACG GAG.

Sur la base de cette séquence, une sonde oligomérique spécifique de souris a été choisie et présente la composition suivante :

5 GAG CAT GTG ACC GAC ATT G.

10 100 ng de la sonde sont marqués en 3' avec 10 unités de Terminal Transférase (Pharmacia) et 100 μ Ci de dCTP α^{32} P 3000 Ci/mme (Amersham référence PB 10205) dans 10 μ l du tampon suivant : Tris HCl 30 mM pH 7.6 , acide cacodylique 140 mM, CoCl_2 1 mM, DTT 0.1 mM pendant 15 minutes à 37°C. Les nucléotides radiomarqués non incorporés sont éliminés sur une colonne de polyacrylamide P10 (Biorad, référence 1504144). La sonde obtenue a une activité spécifique environ de $5 \cdot 10^8$ dpm/ μ g.

c) Préhybridation et hybridation

15 Les membranes préparées en a) sont préhybridées 30 minutes à 42°C dans 6 x SSC, 5 x Denhart's, 0.1 % SDS puis hybridées quelques heures dans le même tampon additionné de la sonde préparée en b) à raison de 10^6 dpm/ml.

d) Lavage et exposition des membranes

20 Les membranes sont lavées deux fois à température ambiante dans le tampon 2 x SSC/SDS 0.1 % puis une heure à 56°C en 6 x SSC/SDS 0.1 %. Les clones hybridés sont révélés avec des films KODAK XOMAT. Un clone positif contenant le SR-p70 de souris est sélectionné et dénommé ci-après SR-p70c.

4) Séquençage du SR-p70 de souris et analyse de la séquence

25 La séquence est obtenue à l'aide du kit Applied Biosystem (référence 401628). La séquence protéique déduite de l'ADNc SR-p70c de souris (Figure 7) présente une très forte homologie avec celles de l'humain et de singe excepté dans la partie N-terminale qui diverge fortement (voir Figure 9). A l'aide de la technique dite de PCR, de manière similaire à celle décrite dans l'EXEMPLE II.3 et 4, une seconde séquence 5' (issue de la même banque AtT-20) a été obtenue (Figure 8). La séquence 30 protéique N-terminale déduite (séquence dénommée SR-p70a) est très similaire à celle déduite des ADNc SR-p70 humain et de singe (SR-p70a) (Figure 9). La lignée AtT-20 présente donc au moins deux transcripts SR-p70. Ces 2 derniers divergent dans la partie N-terminale par des épissages différents.

35

EXEMPLE IV*1) Production de protéine recombinante SR-p70 dans E. coli***a) Construction du plasmide d'expression**

5 Elle consiste à mettre la partie -COOH terminale de la protéine SR-p70a de singe, depuis la valine en position 427 à l'histidine -COOH terminale en position 637, en fusion avec la glutathione S-transférase (GST) du vecteur plasmidique pGEX-4T-3 (Pharmacia référence 27-4583). Pour cela, l'insert correspondant de la SR-p70a (position 1434 à 2066) a été amplifié par PCR avec 10 ng de plasmide contenant
10 l'ADNc SR-p70a de singe. Les amorces nucléiques sont de composition suivante :

amorce sens : TTT GGA TCC GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG
site de restriction BamHI

15 amorce antisens : AAA GTC GAC GTG GAT CTC GGC CTC C.
site Sal I

20 Le fragment obtenu ainsi que le vecteur sont digérés par les enzymes de restriction BamHI et Sal I et le clonage est réalisé comme décrit dans l'EXEMPLE II.5. Le clone sélectionné est appelé pG SR-p70.

b) Expression et purification de la protéine fusion GST-pSR-p70

Cette étape a été réalisée en utilisant le kit "bulk GST purification module" (Pharmacia Référence 27-4570-01).

25 De manière schématique, le clone recombinant a été mis en culture à 37°C dans un litre de milieu 2x YTA + ampicilline 100 µg/ml. A DO 0,8, l'expression est induite avec 0,5 mM d'IPTG pendant 2 heures à 37°C. Après centrifugation, le culot cellulaire est repris dans du PBS froid puis soniqué par ultrason. Après adjonction de 1 % triton X-100, on incube 30 minutes sous agitation à température ambiante. Après
30 centrifugation à 12 000 g, 10 minutes à 4°C, on récupère le surnageant. La purification est ensuite réalisée sur une colonne de chromatographie d'affinité glutathion sepharose 4B. La fixation et le lavage sont réalisées en tampon PBS et l'élution est réalisée par compétition avec du glutathion réduit. La concentration finale est amenée à 300 µg/ml de protéine fusion.

35

2) *Production de protéine SR-p70a dans les cellules COS-3.*

Les cellules COS-3 sont transfectées avec de l'ADN plasmidique pSE1 dans lequel a été cloné l'ADNc de SR-p70a de singe (EXEMPLE I.1) ou avec de l'ADN plasmidique du vecteur pSE1 en tant que témoin par la technique du DEAE Dextran : les cellules COS-3 sontensemencées à 5×10^5 cellules par boîte de 6 cm en milieu de culture contenant 5 % de sérum de bovin foetal (EXEMPLE I.1). Après culture, les cellules sont rincées avec du PBS. On ajoute 1 ml du mélange suivant : milieu contenant 6,5 µg d'ADN, 250 µg/ml de DEAE Dextran et 100 µM de chloroquine. Les cellules sont incubées à 37°C en 5 % CO₂ durant 4 à 5 heures. Le milieu est aspiré, on ajoute 2 ml de PBS additionné de 10 % DMSO et les cellules sont incubées pendant une minute en remuant légèrement les boîtes. Le milieu est à nouveau aspiré et les cellules sont rincées deux fois avec du PBS. Les cellules sont alors incubées à 37°C avec du milieu contenant 2 % de sérum de bovin foetal pendant la durée de l'expression qui est généralement de 3 jours.

La protéine SR-p70a est alors analysée comme décrit dans l'EXEMPLE VI par immunoempreinte.

EXEMPLE V

Préparation d'anticorps spécifiques

150 µg de protéines de l'échantillon préparé selon l'EXEMPLE IV ont été utilisés pour immuniser un lapin (mâle de 1,5 à 2 kg environ, New-Zealand). Les immunisations ont été effectuées tous les 15 jours selon le protocole décrit par Vaitukaitis, Methods in Enzymology, 1981, 73, 46. Pour la première injection, un volume de solution antigénique est émulsifié par un volume d'adjuvant complet de Freund (Sigma référence 4258). Cinq rappels ont été administrés en adjuvant incomplet de Freund (Sigma référence 5506).

EXEMPLE VI

Détection de la protéine SR-p70 "Western immunoblotting" (immunoempreinte)

1) Matériels utilisés pour l'immunoempreinte

a) Lignées cellulaires utilisées pour l'immunoempreinte.

Les lignées cellulaires suivantes ont été cultivées, comme décrit dans le catalogue «catalogue of cell lines and hybridomas, 7th edition, 1992» de l'ATCC (American Type

Culture Collection) : COS-3, CV-1 (lignée de cellules de rein de singe), HT-29, U-373MG (glioblastome humain), MCF7 (adénocarcinome mammaire humain), SKNAS (neuroblastome humain cultivé dans les mêmes conditions que COS-3), SK-N-MC (neuroblastome humain), IMR-32 (neuroblastome humain), CHP212 (neuroblastome humain cultivé dans les mêmes conditions que CV-1), Saos-2 (ostéosarcome), SK-OV-3 (adénocarcinome d'ovaire) et SW 480 (adénocarcinome de colon humain).

b) Cellules COS-3 transfectées par l'ADNc SR-p70a.

Les cellules COS-3 ont été transfectées comme décrit dans l'EXEMPLE IV.2. En tant que témoin, les cellules ont été transfectées avec de l'ADN plasmidique pSE1 ne contenant pas l'ADNc recombinant SR-p70a.

2) Préparation des échantillons protéiques à partir de culture cellulaire eucaryote ou de cellules transfectées.

Après culture, les cellules sont lavées avec du PBS puis reprises dans un tampon RIPA (PBS avec 1 % NP40, 0,5 % sodium déoxycholate, 0,5 % SDS) complété avec 10 µg/ml RNase A, 20 µg/ml DNase 1, 2 µg/ml aprotinine, 0,5 µg/ml leupeptine, 0,7 µg/ml pepstatine et 170 µg/ml PMSF. Les cellules sont soniquées par ultrason à 4 °C et laissées 30 minutes à 4°C. Après microcentrifugation à 12 000 rpm, on récupère le surnageant. La concentration de protéine est mesurée par la méthode de Bradford.

3) "Western blotting"

5 ou 50 µg de protéines (50 µg pour les lignées cellulaires et 5 µg pour des cellules transfectées) sont mis dans 0,2 volume du tampon d'électrophorèse 6X suivant : Tris HCl 0,35 mM pH 6,8 10,3 % SDS, 36 % glycérol, 0,6 mM DTT, 0,012 % bleu de bromophénol. Les échantillons sont déposés et mis à migrer dans un gel SDS-Page 10 % (30/0,8 Bis) puis électrotransférés sur une membrane de nitrocellulose.

4) Révélation par l'anticorps

La membrane est incubée 30 minutes dans le tampon de blocage TBST (Tris HCl 10 mM pH 8, NaCl 150 mM, 0,2 % Tween 20) additionné de 5 % de lait (GIBCO- SKIM MILK) à température ambiante. La membrane est successivement mise en présence de l'anticorps anti-SR-p70 (αSR-p70) dans le même tampon 16 heures à 4°C, lavée 3 fois pendant 10 minutes avec du TBST, puis incubée une heure à 37°C avec un second anticorps anti-immunoglobuline de lapin couplé avec de la peroxydase (SIGMA A055). Après trois lavages de 15 minutes, la révélation est effectuée en utilisant le kit ECL (Amersham RPN2106) par chimioluminescence.

Parallèlement, les mêmes échantillons ont été révélés par un anticorps anti-p53 (α -p53) (sigma BP5312) suivi d'un second anticorps anti-immunoglobine de souris.

5) *Figures et résultats.*

5 Figure 10 : Immunoempreinte de la protéine SR-p70

Figure 10a : Détection de la protéine recombinante SR-p70

- colonnes 1 et 3 : COS-3 transfectée par le vecteur pSE1.

10 - colonnes 2 et 4 : COS-3 transfectée par le plasmide pSE1 contenant l'ADNc du SR-p70a.

- colonnes 1 et 2 : Révélation par l'anticorps anti-SR-p70 (α SR-p70).

- colonnes 3 et 4 : Révélation par l'anticorps anti-P53 (α p53).

Figure 10b : Détection de la protéine endogène SR-p70

15 - colonnes 1 : COS-3 ; 2 : CV-1 ; 3 : HT-29 ; 4 : U-373 MG ; 5 : MCF7 ; 6 : SKNAS ; 7 : SK-N-MC ; 8 : IMR-32 ; 9 : CHP212 ; 10 : Saos-2 ; 11 : SK-OV-3 et 12 : SW480.

A : Révélation par l'anticorps α SR-p70.

B : Révélation par l'anticorps α p53.

20 L'anticorps α SR-p70 reconnaît spécifiquement les protéines recombinantes (Figure 10a) et endogènes (Figure 10b) et ne croise pas avec la p53. L'analyse de lignées cellulaires humaines ou de singe montre que la protéine SR-p70 comme la p53 est généralement faiblement détectable. Par contre, lorsqu'une accumulation de p53 existe, la SR-p70 devient elle aussi plus facilement détectable (Figure 10b). Une
25 étude par RT-PCR de la distribution des transcrits SR-p70 montre que le gène est exprimé dans tous les types cellulaires testés.

EXEMPLE VII

30 Clonage du gène du SR-p70 et localisation chromosomique.

1) *Clonage du gène SR-p70*

La banque utilisée est une banque de cosmides, préparée avec de l'ADN génomique humain purifié de placenta, et commercialisée par Stratagène (référence 95 1202).

35 Le criblage du gène est réalisé comme décrit dans l'exemple III.3 avec un fragment d'ADN SR-p70 marqué au ³²P avec le kit BRL "Random Primers DNA Labelling

Systems" (référence 18187-013). Les tampons d'hybridation et de lavage sont additionnés de 50 % formamide. Le dernier lavage est réalisé en 0,1 x SSC/SDS 0,1 % à 60°C. De manière similaire, le gène SR-p70 a été isolé à partir d'une banque préparée avec de l'ADN génomique de la souris black C57.

5

Une analyse et un séquençage partiel des clones mettent en évidence la présence de 14 exons avec une structure proche de celle du gène p53, notamment dans la partie centrale où la taille et le positionnement des exons sont très conservés (Figure 12). Cette structure a été définie partiellement chez la souris et chez l'homme.

10

A titre d'exemple, les séquences génomiques humaines du 3' de l'intron 1, de l'exon 2, de l'intron 2, et du 5' de l'exon 3 sont présentées dans la figure 13.

2) Localisation chromosomique du gène SR-p70 chez l'homme

15

Elle a été réalisée avec de l'ADN du gène SR-70 humain en utilisant la technique décrite par R. Slim et al., Hum. Genet., 1991, 88, 21-26. Cinquante mitoses ont été analysées dont plus de 80% avaient des doubles spots localisés en 1p36 sur les deux chromosomes et plus particulièrement en 1p36.2 -1p36.3 (Figure 11). L'identification du chromosome 1 et son orientation sont basées sur l'hétérochromatine de la constriction secondaire. Les images ont été faites sur un microscope Zeiss Axiophot, saisies par une caméra CCD refroidie LHESA et traitées par Optilab.

20

EXEMPLE VIII

25

A) Mise en évidence d'un ARNm codant pour une protéine SR-p70 humaine déduite présentant à la fois une extrémité N-terminale plus courte et une divergence.

1) Cultures des cellules IMR-32 (neuroblastome humain)

30

Les cellules ont été cultivées comme décrit dans le catalogue "catalogue of cell lines and hybridomas, 7th edition, 1992" de l'ATCC (American Type Culture Collection).

2) Préparation de l'ADNc

35

L'ARN est préparé comme décrit dans l'exemple I.2.a. L'ADNc est préparé de manière similaire à celle décrite dans l'exemple I.3 avec 5 µg d'ARN total dans un volume final de 20 µl en utilisant une amorce poly (T)₁₂ et avec des nucléotides froids. La réaction n'est pas interrompue avec de l'EDTA.

3) *Amplification spécifique de l'ADNc SR-P70 par la technique dite de PCR*

La polymérisation est réalisée avec 2 µl d'ADNc dans 50 µl final avec le tampon de composition suivant : Tris HCl 50 mM pH 9,2, 16 mM (NH₄)₂ SO₄, 1,75 mM MgCl₂, en présence de DMSO 10%, de NTP 0.4 mM, de 100 ng de chacune des deux amorces nucléiques et de 3,5 unités du mélange des Taq et PWO polymérases (Boehringer Mannheim, réf. 1681 842).

Le couple d'amorce est de composition suivante :

amorce sens : AGGCCGGCGTGGGGAAG (position 16 à 32, Figure 6)

amorce antisens : CTTGGCGATCTGGCAGTAG (position 503 à 485, Figure 6).

La réaction est réalisée durant 30 cycles à 95°C/30 secondes, 58°C/1 minute et 68°C/2 minutes 30 secondes suivi d'un dernier cycle de 68°C/10 minutes.

Le produit PCR est soumis à une électrophorèse sur un gel d'agarose 1% (tampon TAE). Après coloration au bromure d'ethidium, deux bandes majeures sont révélées : une bande d'une taille d'environ 490 pb (taille attendue (voir Figure 6)) et une bande supplémentaire d'une taille d'environ 700 pb. Cette dernière est extraite du gel à l'aide du kit "geneclean" (Bio 101, réf 1001 400). Après un dessalage sur une colonne de polyacrylamide P10 (Biorad, réf 15011050), le fragment est soumis à une nouvelle amplification par PCR durant 10 cycles comme décrit ci-dessus.

4) *Détermination de la séquence du produit amplifié*

Dans un premier temps, le produit PCR est éliminé des oligonucléotides sur une colonne de sephacryl S400 (Pharmacia 17-0609-01) puis dessalé sur une colonne de P10. La réaction de séquençage est réalisée à l'aide du kit Applied Biosystems (réf. 401 628) (373 DNA sequencer) avec l'amorce antisens.

La séquence obtenue est identique à la séquence de l'ADNc SR-p70 (exemple II.4) avec une insertion de 198 pb entre les positions 217 et 218 (Figure 14). La séquence protéique N-terminale déduite (séquence dénommée SR-p70d) est plus courte de 49 acides aminés avec une divergence des 13 premiers acides aminés (séquence ID N°13). Il y a donc co-existence d'au moins deux transcrits différents SR-p70 comme déjà décrit pour la lignée AtT-20 de souris.

B) Clonage du SR-p70 humain et mise en évidence d'un ARNm codant pour une protéine SR-p70 humaine déduite présentant la même extrémité N-terminale que le SR-p70d et une divergence dans la partie C-terminale

1) Amplification spécifique de l'ADNc du SR-p70 par la technique dite de PCR

L'amplification a été réalisée comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.A à partir d'ARN purifié des cellules IMR-32 avec le couple d'amorces de composition suivante:

amorce sens : GCG GCC ACG ACC GTG AC (position 160 à 176, séquence ID N° 11)

amorce antisens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (position 1993 à 1976, Figure 6).

Après élimination de l'excès d'amorces sur colonne S400 et dessalage sur colonne P10, 1µl de l'échantillon est de nouveau soumis à une PCR avec le couple d'amorces de composition suivante :

amorce sens : TAT CTC GAG CTG TAC GTC GGT GAC CCC

Xho I

(position 263 à 280, séquence ID

N° 11)

amorce antisens : ATA TCT AGA TCA GTG GAT CTC GGC CTC

Xba I

(position 1943 à 1926, Figure 6).

2) Clonage du produit amplifié dans le plasmide pCDNA3

Le produit PCR obtenu en 1) est déssalé sur colonne P10, digéré par les enzymes de restriction Xho I et Xba I, puis cloné dans le plasmide pCDNA3 comme décrit dans l'EXEMPLE II.5 . Deux clones recombinants sont séquencés à l'aide du kit Applied Biosystems avec les oligonucléotides spécifiques de l'ADNc du SR-p70.

La première séquence obtenue correspond à la séquence complète de l'ARNm codant pour le SR-p70 décrit dans l'EXEMPLE VIII.a .La protéine déduite comporte 587 acides aminés (séquence ID N° 13 et Figure 16).

La seconde séquence obtenue est identique à la séquence de l'ADNc de SR-p70d décrite ci-dessus mais avec deux délétions de 149 pb et de 94 pb entre les positions 1049 et 1050 d'une part et entre les positions 1188 et 1189 d'autre part (séquence ID N° 14 et Figure 15). La séquence protéique déduite de cette seconde séquence révèle une protéine ayant une partie N-terminale plus courte de 49 acides aminés avec une divergence dans les 13 premiers acides aminés ainsi qu'une divergence de

séquence protéique entre les acides aminés 350 et 397 (séquence ID N° 15 et Figure 16) (séquence dénommée SR-p70e). La protéine déduite comporte 506 acides aminés.

- 5 C) Mise en évidence d'un ARNm codant pour une protéine SR-p70 humaine déduite présentant une extrémité N-terminale plus courte

1) Culture des cellules SK-N-SH (neuroblastome humain)

- 10 Les cellules sont cultivées comme décrit dans le « catalogue of cell lines and hybridomas, 7th edition, 1992 » de l'ATCC (American Type Culture Collection).

2) Préparation de l'ADNc et amplification de l'ADNc du SR-p70 par la technique dite de PCR

15

Ces étapes sont réalisées comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.A avec le couple d'amorces de composition suivante:

amorce sens : AGG GGA CGC AGC GAA ACC (position 128 à 145, Figure

17)

20

amorce anti sens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (position 1993 à 1976, Figure

6).

Le séquençage est réalisé avec le kit Applied Biosystem avec des amorces spécifiques de l'ADNc du SR-p70 et révèle deux ADNc :

25

- un premier ADNc correspondant à l'ARNm codant pour le SR-p70a
- un second ADNc présentant une délétion de 98 pb entre les positions 24 et 25 (séquence ID N° 16 et Figure 15).

Cette délétion comprend l'ATG d'initiation de traduction du SR-p70a. La protéine déduite (dénommée SR-p70f) de ce second ADNc présente un ATG initiateur de traduction en aval correspondant à un ATG interne du SR-p70a. La protéine déduite comporte donc 588 acides aminés (séquence ID N° 17 et Figure 16) et est tronquée des 48 acides aminés N-terminaux du SR-p70a.

30

- D) Mise en évidence d'un ARNm codant pour le SR-p70b humain.

35

1) Culture des cellules K562

Les cellules sont cultivées comme décrit dans le "catalogue of cell lines and hybridomas, 7th édition, 1992" de l'ATCC (American Type Culture Collection).

- 5 2) Préparation de l'ADNc, amplification de l'ADNc du SR-p70 par la technique dite de PCR et séquençage.

Ces étapes sont réalisées comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.C.

Le séquençage révèle deux ADNc :

- 10 Un premier ADNc correspondant à l'ARNm codant pour le SR-p70a et un second ADNc présentant une délétion de 94 pb entre les positions 1516 et 1517 (séquence ID N° 18 et Figure 15). La protéine déduite (dénommée SR-p70b) comporte 199 acides aminés et présente une séquence C-terminale tronquée de 137 acides aminés par rapport au SR-p70a avec les 4 derniers acides aminés divergents (séquence ID
- 15 N° 19 et Figure 21).

Cet ADNc est similaire à celui décrit dans l'EXEMPLE I relatif au SR-p70b de singe.

- 20 Les molécules décrites dans cet exemple (EXEMPLE VIII. A. B. C. et D) mettent en évidence des variants du SR-p70 consécutifs à des épissages différentiels de l'ARNm primaire transcrits par le gène SR-p70.

- 25 Le SR-p70a est codé par un ARNm composé de 14 exons (voir EXEMPLE VII). C'est la protéine de référence. Le SR-p70b est consécutif à une insertion entre les exons 3 et 4 et à l'absence des exons 11 et 13. Le SR-p70f est consécutif à l'absence de l'exon 2. Cet exemple décrit l'existence de variants du SR-p70 de manière non exhaustive, avec une probabilité forte d'existence d'autres variants. De même, l'existence de ces variants décrits dans cet exemple ainsi que le SR-p70a ne se limite pas aux lignées dans lesquelles ils ont été mis en évidence. En effet des études effectuées par RT-PCR ont montré que ces variants sont retrouvés dans les diverses lignées étudiées.

- 30 De plus, la méthionine d'initiation du SR-p70f correspond à une méthionine interne du SR-p70a, suggérant la possibilité d'initiation en aval sur l'ARNm codant pour le SR-p70a.

35

EXEMPLE IX

Obtention d'une séquence 5' de l'ARNm SR-P70a humaine.

1) *Amplification de l'extrémité de 5' de l'ADNc SR-P70 par PCR*

La culture cellulaire et les préparations d'ARN total et d'ADNc sont réalisées comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.1 et 2. La matrice ARN est hydrolysée par incubation 5 minutes à 65°C après adjonction de 4 µl EDTA 500 mM et 4 µl NaOH 2N. L'échantillon est ensuite dessalé sur colonne P10. L'ADNc est allongé en 3' avec une "queue" de dG comme décrit dans l'EXEMPLE I.3.d, dans un volume final de 40 µl. Après adjonction de 4 µl EDTA 500 mM et 4 µl NaOH 2N, l'ADNc est incubé à 65°C pendant 3 minutes puis dessalé sur une colonne P10. L'amplification par PCR est réalisée comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.3 avec 8 µl d'ADNc et durant 30 cycles avec le couple d'amorces de composition suivante :

amorce sens : C C C C C C C C C C C C C C C N (où N est égal à G, A ou T)

amorce antisens : CCATCAGCTCCAGGCTCTC (position 1167 à 1149, Figure 6).

Après élimination de l'excès d'amorces sur colonne S400 et dessalage sur colonne P10, 1 µl de l'échantillon est de nouveau soumis à un PCR avec le couple de composition suivante :

amorce sens : C C C C C C C C C C C C C C C N

amorce antisens : CCAGGACAGGCGCAGATG (position 928 à 911, Figure 6).

L'échantillon, de nouveau passé sur une colonne S400 et une colonne P10, est soumis à une troisième amplification durant 20 cycles avec le couple suivant :

amorce sens : C C C C C C C C C C C C C C C N

amorce antisens : CTTGGCGATCTGGCAGTAG (position 503 à 485, Figure 6).

2) *Détermination de la séquence 5' ADNc SR-P70*

La séquence est réalisée comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.4). Cette séquence fait apparaître un 5' non codant d'au moins 237 bases en amont de l'ATG d'initiation du SR-p70a (Figure 17). Par comparaison de cette séquence (obtenue à partir de la lignée IMR-32) avec celle obtenue à partir de la lignée HT-29 notamment (Figure 6), deux différences ponctuelles (Figure 17 : voir caractères gras) sont mises en évidence (G → A et C → T) respectivement positionné à -20 et -30 de l'ATG

d'initiation du SR-p70a (Figures 6 et 17). Cette variabilité est située au niveau de l'exon 2 (Figure 13). Il n'est pas exclu que cette variabilité se retrouve également à l'intérieur d'une phase codante consécutivement à un épissage alternatif comme décrit dans les EXEMPLES III chez la souris et VIII chez l'homme ou bien consécutivement à une initiation de la traduction sur un CTG (comme cela a été démontré pour le FGFb (Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1989, 86, 1836 - 1840).

De même, il n'est pas exclu que cette variabilité ait une implication sur la traduction du SR-p70 ou sur l'épissage de l'ARN primaire.

En tout état de cause, cette variabilité, probablement d'origine allélique, peut servir de marqueur soit au niveau génomique (voir EXEMPLE XI), soit au niveau de l'ARNm (voir EXEMPLE X).

EXEMPLE X

1) *Analyse par PCR, de l'expression transcriptionnelle du SR-P70a dans les échantillons cellulaires (RT - PCR)*

Les cultures cellulaires (SK-N-AS, SK-N-MC, HT-29, U-373MG, SW480, IMR-32, CHP212) sont réalisées comme décrit dans l'exemple VI.1.a (référées au catalogue "catalogue of cell lines and hybridomas, 7th edition" 1992 de l'ATCC).

La préparation de l'ADNc et l'amplification par PCR sont réalisées comme décrit dans l'exemple VIII.2 et 3. Le couple d'amorce utilisé est de composition suivante :

amorce sens : AGGGGACGCAGCGAAACC (position 128 à 145, Figure 17)
amorce antisens : GGCAGCTTGGGTCTCTGG (position 1993 à 1976, Figure 6).

Les échantillons sont analysés par électrophorèse sur un gel d'agarose 1% et révélation au Bromure d'éthidium (Figure 18).

La taille de la bande obtenue dans les échantillons correspond à la taille attendue (environ 2 kb, Figures 6 et 17). L'intensité des bandes obtenues est reproductible. Une réamplification de 1 µl de l'échantillon dans les mêmes conditions durant 20 cycles fait apparaître une bande dans chacun des échantillons.

2) *Détermination de la séquence des produits amplifiés*

Après passage des échantillons sur colonnes S400 et P10, le séquençage est réalisé sur le séquenceur 373 de Applied Biosystems avec le kit de référence 401 628. Les amorces utilisées sont entre autres les suivantes :

	position	figure
AGGGGACGCAGCGAAACC	128 à 145	22
CTTGCGCATCTGGCAGTAG	503 à 485	6
GATGAGGTGGCTGGCTGGA	677 à 659	6
5 CCATCAGCTCCAGGCTCTC	1167 à 1149	6
TGGTCAGGTTCTGCAGGTG	1605 à 1587	6
GGCAGCTTGGGTCTCTGG	1993 à 1976	6

Aucune différence protéique du SR-p70a n'a été décelée. Cependant, les séquences obtenues font apparaître une double variabilité aux positions -20 et -30 en amont de l'ATG d'initiation du SR-p70a (Figures 6 et 17). Cette variabilité, probablement d'origine allélique, permet de définir deux classes de transcrits : une première classe présentant un G à la position -30 et un C à la position -20 (classe G-30/C-20) et une seconde classe présentant une différence aux deux positions : un A en -30 et un T en -20 (classe A-30/T-20).

Première classe : SK-N-AS, SK-N-MC, HT-29, U-373MG, SW480.
Deuxième classe : IMR-32, CHP212.

EXEMPLE XI

Méthode d'analyse pour la détermination de la répartition allélique du gène SR-p70 dans un échantillonnage de 10 personnes.

Cette répartition allélique est basée sur la variabilité allélique mise en évidence dans les exemples IX et X :

- Allèle G-30/C-20 présentant respectivement un G et un C aux positions -30 et -20 en amont de l'ATG d'initiation du SR-p70a.

- Allèle A-30/T-20 présentant respectivement un A et un T aux mêmes positions.

Cette variabilité peut être mise en évidence par l'utilisation d'enzymes de restriction différenciant les deux allèles (Figure 13). A titre d'exemple :

- Enzyme Bpl I présentant un site de coupure uniquement sur l'allèle G-30/C-20 dans la zone d'intérêt (ce site englobe les deux positions variables).
- Enzyme Styl présentant un site de coupure uniquement sur l'allèle A-30/T-20 dans la zone d'intérêt.

1) *Amplification génomique de l'exon 2 par PCR*

La réaction de polymérisation est réalisée, avec 500 ng d'ADN génomique purifié, dans 50 µl final avec les conditions décrites dans l'exemple VIII.3.

Le couple d'amorces est de composition suivante :

amorce sens : CACCTACTCCAGGGATGC (position 1 à 18, Figure 13)
amorce antisens : AGGAAAATAGAAGCGTCAGTC (position 833 à 813, Figure 13).

La réaction est réalisée durant 30 cycles comme décrit dans l'EXEMPLE VIII.3.

Après élimination de l'excès d'amorce sur une colonne S400 et dessalage sur une colonne de P10, 1 µl de l'échantillon est amplifié de nouveau durant 25 cycles dans les mêmes conditions avec le couple d'amorces suivant :

amorce sens : CAGGCCCACTTGCCTGCC (position 25 à 32, Figure 13)
amorce antisens : CTGTCCCCAAGCTGATGAG (position 506 à 488, Figure 13).

Les produits amplifiés sont soumis à une électrophorèse sur un gel d'agarose 1% (Figure 19-A).

2) *Digestion par l'enzyme de restriction Styl*

Les échantillons sont au préalable dessalés sur une colonne P10 puis digérés par l'enzyme de restriction Styl (BRL 15442-015) dans le tampon de composition suivant : Tris HCl pH 8, 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, à 37°C pendant 30 mn. Les produits de digestion sont analysés par électrophorèse sur un gel d'agarose 1% (tampon TAE). La révélation est réalisée par coloration au bromure d'ethidium (Figure 19-B).

Une bande de 482 paires de bases caractérise l'allèle G-30/C-20 (Figures 13 et 19).

La présence d'une bande de 376 paires de bases et d'une bande de 106 paires de bases caractérisent l'allèle A-30/T-20 (allèle présentant un site de coupure Styl).

Sur l'échantillonnage de 10 personnes, 2 personnes présentent les allèles G-30/C-20 et A-30/T-20, les 8 autres personnes étant homozygotes avec l'allèle G-30/C-20.

L'étude d'un nouvel échantillonnage de 9 personnes a mis en évidence 3 personnes hétérozygotes présentant les allèles G-30/C-20 et A-30/T-20, les 6 autres personnes étant homozygotes pour l'allèle G-30/C-20.

EXEMPLE XII

5 Test de réversion de transformation de la lignée SK-N-AS par transfection avec l'ADNc SR-p70.

10 Le vecteur d'expression utilisé est décrit dans l'EXEMPLE II.5 et schématisé dans la figure 15. La méthode utilisée est celle dite du phosphate de calcium décrite par Graham et al. (Virology 1973, 54, 2, 538-539). La lignée estensemencée à raison de 5.10⁵ cellules par boîte de 6 cm de diamètre dans 5 ml du milieu décrit dans l'exemple I.1.. Les cellules sont mises en culture à 37°C et à 5% de CO₂ pendant une nuit. Le milieu de transfection est préparé de la manière suivante : le mélange suivant est réalisé en ajoutant dans l'ordre 1 ml de tampon HEBS (NaCl 8 mg/ml, KCl 370 µg/ml, Na₂HPO₄·2H₂O 125 µg/ml, Dextrose 1 mg/ml, Hepes pH 7,05 5 mg/ml), 10 µg du plasmide à transférer et 50 µl CaCl₂ 2,5 M ajouté goutte à goutte. Le milieu de transfection est laissé 30 mn à température ambiante puis ajouté goutte à goutte sur le milieu contenu dans la boîte de culture. Les cellules sont incubées 5 à 6 heures à 37° C/5% CO₂. Après aspiration du milieu, 5 ml de milieu frais contenant 2% de sérum du bovin foetal sont ajoutés. Après 48 heures à 37° C/5% CO₂, les cellules sont rincées avec du PBS, décollées par trypsinisation, diluées dans 10 ml de milieu de culture (5% sérum de bovin foetal) et étalées dans une boîte de 10 cm de diamètre (la dilution peut être ajustée en fonction de l'efficacité de transfection). Après une nouvelle incubation durant 10 heures (le temps que les cellules adhèrent), les cellules sont passées en sélection par adjonction de G418 à la concentration finale de 600 µg/ml équivalent généticine durant 15 à 21 jours (le milieu est changé tous les jours). Les clones obtenus sont alors rincés au PBS, fixés à l'éthanol 70%, séchés, colorés avec 1 % de cristal violet, puis comptabilisés.

25 Quatre transfections plasmidiques ont été réalisées en double :

- 30 - plasmide pCDNA3 sans insert
- plasmide pCDNA3/SR-p70 contenant l'ADNc - SR-P70a humaine
- plasmide pCDNA3/SR-p70 Mut contenant l'ADNc - SR-p70a présentant une mutation à la position 293 AA (R → H) qui est analogue à la mutation 273 (R → H) dans le domaine de fixation à l'ADN de la p53
- 35 - témoin sans plasmide.

Le résultat est exprimé en nombre de clones par boîte.

	Expérience 1	Expérience 2	Moyenne
pCDNA3	172	353	262
pCDNA3 / SR-p70	13	8	10
pCDNA3 / SR-p70 mut	92	87	89
Absence de plasmide	1	3	2

Le nombre de clones obtenu par transfection avec le plasmide pCDNA3/SR-p70 est de 25 fois inférieur au nombre de clones obtenu avec le témoin pCDNA3 et de 9 fois inférieur au nombre de clones obtenu avec le pCDNA3/SR-p70 Mut, indiquant une mortalité ou un arrêt de division cellulaire des cellules transfectées par l'ADNc SR-p70. Ce résultat n'est pas la conséquence d'une toxicité au vue des clones obtenus avec l'ADNc SR-p70 muté mais probablement d'une apoptose comme cela a été démontré pour la protéine p53 (Koshland et al., Sciences, 1993, 262, 1953-1981).

EXEMPLE XIII

Rôle biologique de la protéine SR-p70.

L'homologie de structure entre le domaine de fixation à l'ADN de la p53 et la région centrale de la protéine SR-p70 permet d'inférer que la SR-p70 est un facteur de transcription (cf. Figures 1 et 2). En effet, la p53 (393 acides aminés) est constituée de plusieurs domaines fonctionnels. La région N-terminale (1-91 acides aminés) est impliquée dans l'activation de la transcription, et contient des sites d'interaction à différentes protéines cellulaires et virales. La partie centrale (acides aminés 92 à 292) permet la fixation aux séquences d'ADN spécifiques situés dans les régions promotrices de certains gènes (la majorité des mutations ponctuelles inactivant la p53 sont localisées dans cette région), elle présente également de nombreux sites d'interaction avec des protéines virales qui inhibent son activité. Enfin, les 100 derniers acides aminés de la p53 sont responsables de son oligomérisation ainsi que de la régulation de celle-ci (Hainaut P., Current Opinion in Oncology, 1995, 7, 76-82 ; Prokocimer M., Blood, 1994, 84 n°8, 2391-2411).

L'homologie de séquence entre p53 et SR-p70 est significative notamment en ce qui concerne les acides aminés impliqués directement dans l'interaction à l'ADN suggérant que la SR-p70 se fixe aux sites p53 sur l'ADN. Ces acides aminés

correspondent très exactement à ce qu'on appelle les "hot spot", acides aminés fréquemment mutés dans les tumeurs humaines (SWISS PROT : SW : P53_human et Prokocimer M., Blood, 1994, 84 n°8, 2391-2411). De cette homologie, on peut déduire que la protéine SR-p70 exerce un contrôle sur l'activité des gènes régulés par la p53, soit indépendamment de celle-ci soit en formant des hétérooligomères avec cette dernière.

En conséquence, à l'instar de la p53, les produits du gène SR-p70 doivent être impliqués dans le contrôle et la régulation du cycle cellulaire provoquant des arrêts du cycle (momentanés ou définitifs), et la mise en oeuvre de programmes tels que : la réparation de l'ADN, la différenciation ou la mort cellulaire. L'existence d'activités "p53-like" avait été fortement pressentie avec la mise en évidence chez les souris p53^{-/-}, d'activités de réparation de l'ADN et de mort cellulaire en réponse aux radiations ionisantes (Strasser *et al.*, Cell, 1994, 79, 329-339). Les auteurs de la présente invention ont localisé le gène SR-p70 humain dans la région télomérique du bras court du chromosome 1, précisément en 1p36.2-36.3, la plus petite région délétée (SRO) commune à une majorité de neuroblastomes et d'autres types de tumeurs (mélanomes et carcinomes) (White *et al.*, PNAS, 1995, 92, 5520-5524). Cette région de perte d'hétérozygotie (LOH) délimite le locus d'un gène suppresseur de tumeur dont la perte d'activité serait la cause de la formation des tumeurs. Il est important de rappeler que cette région est également sujette à "l'empreinte maternelle" ; l'allèle maternel est préférentiellement perdu dans les neuroblastomes présentant la délétion 1p36 (sans amplification de N-Myc) (Caron *et al.*, Hum. Mol. Gen., 1995, 4, 535-539). Le gène sauvage SR-p70 introduit et exprimé dans des cellules de neuroblastome permet la réversion de leur transformation. La perte de cette activité anti-oncogénique est donc associée au développement de la tumeur. La région 1p36 présente une homologie syngénique avec le segment distal du chromosome 4 de souris. Dans cette région a été localisé le gène *curly tail (ct)* (Beier *et al.*, Mammalian Genome, 1995, 6, 269-272) impliqué dans les malformations congénitales du tube neural (MTN : *spina bifida*, anencéphalie...). La souris *ct* est le meilleur modèle animal d'étude de ces malformations. Il est admis que ces malformations résultent d'anomalies de la prolifération cellulaire. Compte tenu de la nature du gène SR-p70 et de sa localisation chromosomique, une des hypothèses est que le SR-p70 pourrait être l'homologue humain de *ct* et qu'à ce titre, la détection des mutations précoces et les anomalies chromosomiques concernant ce gène devraient permettre par exemple comme application, l'identification des personnes à risques (0,5-1 % des nouveaux-nés atteints par MTN), et la mise en oeuvre de traitements

préventifs (Neumann *et al.*, Nature Genetics, 1994, 6, 357-362 ; Di Vinci *et al.*, Int. J. Cancer, 1994, 59, 422-426 ; Moll *et al.*, PNAS, 1995, 92, 4407-4411 ; Chen *et al.*, Développement, 1995, 121, 681-691).

5

EXEMPLE XIV

Etude allélique du gène SR-p70.

10

Les allèles GC et AT sont identifiés aisément par restriction Styl des produits PCR de l'exon 2 (voir exemple XI). On a donc pu déterminer ainsi, chez des individus hétérozygotes GC/AT et porteurs de tumeurs neuroblastomes, l'allèle SR-p70 perdu (GC ou AT) et cela malgré la présence de tissu contaminant sain.

15

D'une façon surprenante, lorsque la même analyse est réalisée sur l'ARN, un seul allèle est mis en évidence indépendamment de présence ou non d'une délétion et plus surprenant encore, malgré la présence de tissu sain. Cela suggère que l'empreinte (expression différentielles des deux allèles) existerait également dans le tissu contaminant.

20

Pour le vérifier, on a répété la même analyse sur de l'ARN provenant des cellules sanguines d'individus sains hétérozygotes GC/AT. Un seul des deux types de transcrit a été détecté également dans ces cellules. Ce résultat confirme l'observation faite sur les échantillons tumoraux quant à l'existence d'une empreinte génétique généralisée pour le gène SR-p70.

25

Les implications de cette découverte sont importantes puisqu'elle permet de postuler qu'une seule mutation sporadique inactivant l'allèle actif SR-p70 entraînera une perte d'activité et cela potentiellement dans tous les tissus.

L'absence de données précises sur la fonction biologique SR-p70 ne permet pas de mesurer les conséquences de cette perte d'activité SR-p70 pour la cellule. Néanmoins, sa forte homologie avec la protéine suppresseur de tumeur p53, ainsi que la démonstration que la SR-p70 est un facteur de transcription capable d'utiliser le promoteur P21^{waf}, suggère un rôle de cette protéine dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la différenciation.

30

Knudson and Meadows 1980 (New Eng. J. Med. 302:1254-56) considèrent les neuroblastomes IV-S comme une collection de cellules non malignes de la crête neurale portant une mutation qui interfère avec leur différenciation normale.

35

Il est concevable que la perte d'activité SR-p70 tout comme la perte du contrôle p53 sur le cycle cellulaire favorise l'apparition d'anomalies cellulaires telles que l'aneuploïdie, l'amplification (décrites dans le cas des neuroblastomes) et d'autres remaniements génétiques pouvant provoquer la transformation cellulaire (Livingstone et al. 1992, Cell 71 :923-25 ; Yin et al. 1992, Cell 72 :937-48 ; Cross et al. 1995, Science 267 :1353-56 ; Fukasawa et al. 1996, science 271 :1744-47). Les neuroblastomes pourraient donc provenir à leur origine d'une perte d'activité temporaire ou définitive de la SR-p70, favorisant ainsi l'apparition d'événements oncogéniques et donc la progression tumorale.

Dans le cas de la délétion constitutionnelle 1p36 décrite par Biegel et al. 1993 (Am. J. Hum. Genet. 52 :176-82), il y a bien apparition de neuroblastome IV-S, et le gène concerné est NBS-1 (SR-p70).

En conclusion, ce qui est décrit pour les neuroblastomes pourrait également s'appliquer à d'autres types de tumeurs notamment ceux associés à des remaniements de l'extrémité du bras court du chromosome 1 (report 2 international workshop on human chr 1 mapping 1995, Cytogenetics and Cell Genet. 72 :113-154). Sur un plan thérapeutique, l'implication de la SR-p70 dans l'apparition de tumeurs devrait conduire à éviter l'utilisation d'agents mutagènes en chimiothérapie, compte tenu des risques de transformation cellulaire par ces produits, et leur préférer des substances non mutagènes qui stimulent la différenciation.

D'autre part, la fréquence d'apparition des allèles GC et AT est la suivante : dans la population, Fréquence(AT)=0.15 et sur un échantillon de 25 patients (neuroblastomes), F(AT)=0.30. Ces statistiques indiquent que l'allèle AT pourrait être un facteur de prédisposition.

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE:

(i) DEPOSANT:

(A) NOM: sanofi
 (B) RUE: 32-34 rue Marbeuf
 (C) VILLE: PARIS
 (E) PAYS: FRANCE
 (F) CODE POSTAL: 75008
 (G) TELEPHONE: 01 53 77 40 00
 (H) TELECOPIE: 01 53 77 41 33

(ii) TITRE DE L' INVENTION: SR-p70

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 40

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR:

(A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
 (B) ORDINATEUR: IBM PC compatible
 (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS
 (D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.25 (OEB)

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2874 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN_c

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Cebus apella

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:

(A) NOM/CLE: CDS
 (B) EMBLACEMENT: 156..2066

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

TGCCTCCCCG CCCGCGCACC CGCCCCGAGG CCTGTGCTCC TGCGAAGGGG ACGCAGCGAA	60
GCCGGGGGCC GCGCCAGGCC GGCCGGGACG GACGCCGATG CCCGGAGCTG CGACGGCTGC	120
AGAGCGAGCT GCCCTCGGAG GCCGGTGTGA GGAAG ATG GCC CAG TCC ACC ACC	173
Met Ala Gln Ser Thr Thr	
1 5	
ACC TCC CCC GAT GGG GGC ACC ACG TTT GAG CAC CTC TGG AGC TCT CTG	221
Thr Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu His Leu Trp Ser Ser Leu	
10 15 20	
GAA CCA GAC AGC ACC TAC TTC GAC CTT CCC CAG TCA AGC CGG GGG AAT	269
Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro Gln Ser Arg Gly Asn	
25 30 35	
AAT GAG GTG GTG GGT GGC ACG GAT TCC AGC ATG GAC GTC TTC CAC CTA	317
Asn Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser Met Asp Val Phe His Leu	
40 45 50	
GAG GGC ATG ACC ACA TCT GTC ATG GCC CAG TTC AAT TTG CTG AGC AGC	365
Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln Phe Asn Leu Leu Ser Ser	
55 60 65 70	
ACC ATG GAC CAG ATG AGC AGC CGC GCT GCC TCG GCC AGC CCG TAC ACC	413
Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser Ala Ser Pro Tyr Thr	
75 80 85	

CCG Pro	GAG Glu	CAC His	GCC Ala 90	GCC Ala	AGC Ser	GTG Val	CCC Pro	ACC Thr 95	CAT His	TCA Ser	CCC Pro	TAC Tyr	GCA Ala 100	CAG Gln	CCC Pro	461
AGC Ser	TCC Ser	ACC Thr 105	TTC Phe	GAC Asp	ACC Thr	ATG Met	TCG Ser 110	CCC Pro	GCG Ala	CCT Pro	GTC Val	ATC Ile 115	CCC Pro	TCC Ser	AAC Asn	509
ACC Thr	GAC Asp 120	TAT Tyr	CCC Pro	GGA Gly	CCC Pro	CAC His 125	CAC His	TTC Phe	GAG Glu	GTC Val	ACT Thr 130	TTC Phe	CAG Gln	CAG Gln	TCC Ser	557
AGC Ser 135	ACG Thr	GCC Ala	AAG Lys	TCA Ser 140	GCC Ala	ACC Thr	TGG Trp	ACG Thr	TAC Tyr	TCC Ser 145	CCA Pro	CTC Leu	TTG Leu	AAG Lys	AAA Lys 150	605
CTC Leu	TAC Tyr	TGC Cys	CAG Gln 155	ATC Ile	GCC Ala	AAG Lys	ACA Thr	TGC Cys	CCC Pro 160	ATC Ile	CAG Gln	ATC Ile	AAG Lys 165	GTG Val	TCC Ser	653
GCC Ala	CCA Pro	CCG Pro	CCC Pro 170	CCG Pro	GGC Gly	ACC Thr	GCC Ala	ATC Ile 175	CGG Arg	GCC Ala	ATG Met	CCT Pro	GTC Val 180	TAC Tyr	AAG Lys	701
AAG Lys	GCG Ala	GAG Glu 185	CAC His	GTG Val	ACC Thr	GAC Asp	ATC Ile 190	GTG Val	AAG Lys	CGC Arg	TGC Cys 195	CCC Pro	AAC Asn	CAC His	GAG Glu	749
CTC Leu	GGG Gly 200	AGG Arg	GAC Asp	TTC Phe	AAC Asn	GAA Glu 205	GGA Gly	CAG Gln	TCT Ser	GCC Ala 210	CCA Pro	GCC Ala	AGC Ser	CAC His	CTC Leu	797
ATC Ile 215	CGT Arg	GTG Val	GAA Glu	GGC Gly	AAT Asn 220	AAT Asn	CTC Leu	TCG Ser	CAG Gln	TAT Tyr 225	GTG Val	GAC Asp	GAC Asp	CCT Pro	GTC Val 230	845
ACC Thr	GGC Gly	AGG Arg	CAG Gln 235	AGC Ser	GTC Val	GTG Val	GTG Val	CCC Pro	TAT Tyr 240	GAG Glu	CCA Pro	CCA Pro	CAG Gln 245	GTG Val	GGG Gly	893
ACA Thr	GAA Glu	TTC Phe 250	ACC Thr	ACC Thr	ATC Ile	CTG Leu	TAC Tyr	AAC Asn 255	TTC Phe	ATG Met	TGT Cys	AAC Asn	AGC Ser 260	AGC Ser	TGT Cys	941
GTG Val	GGG Gly 265	GGC Gly	ATG Met	AAC Asn	CGA Arg	CGG Arg	CCC Pro 270	ATC Ile	CTC Leu	ATC Ile	ATC Ile	ATC Ile	ACC Thr 275	CTG Leu	GAG Glu	989
ACG Thr	CGG Arg 280	GAT Asp	GGG Gly	CAG Gln	GTG Val	CTG Leu 285	GGC Gly	CGC Arg	CGG Arg	TCC Ser	TTC Phe 290	GAG Glu	GGC Gly	CGC Arg	ATC Ile	1037
TGC Cys 295	GCC Ala	TGT Cys	CCT Pro	GGC Gly	CGC Arg 300	GAC Asp	CGA Arg	AAA Lys	GCC Ala	GAT Asp 305	GAG Glu	GAC Asp	CAC His	TAC Tyr	CGG Arg 310	1085
GAG Glu	CAG Gln	CAG Gln	GCC Ala 315	TTG Leu	AAT Asn	GAG Glu	AGC Ser	TCC Ser	GCC Ala 320	AAG Lys	AAC Asn	GGG Gly	GCT Ala	GCC Ala 325	AGC Ser	1133
AAG Lys	CGC Arg	GCC Ala 330	TTC Phe	AAG Lys	CAG Gln	AGT Ser	CCC Pro	CCT Pro 335	GCC Ala	GTC Val	CCC Pro	GCC Ala	CTG Leu 340	GGC Gly	CCG Pro	1181
GGT Gly	GTG Val	AAG Lys 345	AAG Lys	CGG Arg	CGG Arg	CAC His	GGA Gly 350	GAC Asp	GAG Glu	GAC Asp	ACG Thr	TAC Tyr 355	TAC Tyr	CTG Leu	CAG Gln	1229
GTG Val	CGA Arg 360	GGC Gly	CGC Arg	GAG Glu	AAC Asn	TTC Phe 365	GAG Glu	ATC Ile	CTG Leu	ATG Met	AAG Lys 370	CTG Leu	AAG Lys	GAG Glu	AGC Ser	1277

CTG GAG CTG ATG GAG TTG GTG CCG CAG CCG CTG GTA GAC TCC TAT CGG Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu Val Asp Ser Tyr Arg 375 380 385 390	1325
CAG CAG CAG CAG CTC CTA CAG AGG CCG AGT CAC CTA CAG CCC CCA TCC Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser His Leu Gln Pro Pro Ser 395 400 405	1373
TAC GGG CCG GTC CTC TCG CCC ATG AAC AAG GTG CAC GGG GGC GTG AAC Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys Val His Gly Gly Val Asn 410 415 420	1421
AAG CTG CCC TCC GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG CCT CCC CCG CAC AGC Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly Gln Pro Pro Pro His Ser 425 430 435	1469
TCG GCA GCT ACA CCC AAC CTG GGA CCT GTG GGC TCT GGG ATG CTC AAC Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val Gly Ser Gly Met Leu Asn 440 445 450	1517
AAC CAC GGC CAC GCA GTG CCA GCC AAC AGC GAG ATG ACC AGC AGC CAC Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Ser Glu Met Thr Ser Ser His 455 460 465 470	1565
GGC ACC CAG TCC ATG GTC TCG GGG TCC CAC TGC ACT CCG CCA CCC CCC Gly Thr Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro 475 480 485	1613
TAC CAC GCC GAC CCC AGC CTC GTC AGT TTT TTA ACA GGA TTG GGG TGT Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe Leu Thr Gly Leu Gly Cys 490 495 500	1661
CCA AAC TGC ATC GAG TAT TTC ACG TCC CAG GGG TTA CAG AGC ATT TAC Pro Asn Cys Ile Glu Tyr Phe Thr Ser Gln Gly Leu Gln Ser Ile Tyr 505 510 515	1709
CAC CTG CAG AAC CTG ACC ATC GAG GAC CTG GGG GCC CTG AAG ATC CCC His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu Gly Ala Leu Lys Ile Pro 520 525 530	1757
GAG CAG TAT CGC ATG ACC ATC TGG CGG GGC CTG CAG GAC CTG AAG CAG Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly Leu Gln Asp Leu Lys Gln 535 540 545 550	1805
GGC CAC GAC TAC GGC GCC GCC GCG CAG CAG CTG CTC CGC TCC AGC AAC Gly His Asp Tyr Gly Ala Ala Ala Gln Gln Leu Leu Arg Ser Ser Asn 555 560 565	1853
GCG GCC GCC ATT TCC ATC GGC GGC TCC GGG GAG CTG CAG CGC CAG CGG Ala Ala Ala Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu Leu Gln Arg Gln Arg 570 575 580	1901
GTC ATG GAG GCC GTG CAC TTC CGC GTG CGC CAC ACC ATC ACC ATC CCC Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His Thr Ile Thr Ile Pro 585 590 595	1949
AAC CGC GGC GGC CCC GGC GCC GGC CCC GAC GAG TGG GCG GAC TTC GGC Asn Arg Gly Gly Pro Gly Ala Gly Pro Asp Glu Trp Ala Asp Phe Gly 600 605 610	1997
TTC GAC CTG CCC GAC TGC AAG GCC CGC AAG CAG CCC ATC AAG GAG GAG Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys Gln Pro Ile Lys Glu Glu 615 620 625 630	2045
TTC ACG GAG GCC GAG ATC CAC TGAGGGGCGG GGGCCAGCCA GAGCCTGTGC Phe Thr Glu Ala Glu Ile His 635	2096
CACCGCCAG AGACCCAGGC CGCCTCGCTC TCCTTCCTGT GTCCAAACT GCCTCCGGAG	2156
GCAGGGCCTC CAGGCTGTGC CCGGGGAAAG GCAAGGTCCG GCCCATGCC CGGCACCTCA	2216

CCGGCCCCAG GAGAGGCCCA GCCACCAAAG CCGCCTGCGG ACAGCCTGAG TCACCTGCAG 2276
AACCTTCTGG AGCTGCCCTA ATGCTGGGCT TCGGGGGCAG GGGCCGGCCC ACTCTCAGCC 2336
CTGCCACTGC CGGGCGTGCT CCATGGCAGG CGTGGGTGGG GACCGCAGTG TCAGCTCCGA 2396
CCTCCAGGCC TCATCCTAGA GACTCTGTCA TCTGCCGATC AAGCAAGGTC CTTCCAGAGG 2456
AAAGAATCCT CTTGCTGGT GGAAGTCCAA AAAGTATTTT GCGACATCTT TTGGTTCTGG 2516
AGAGTGGTGA GCAGCCAAGC GACTGTGTCT GAAACACCGT GCATTTTCAG GGAATGTCCC 2576
TAACGGGCTG GGGACTCTCT CTGCTGGACT TGGGAGTGGC CTTTGCCCCC AGCACACTGT 2636
ATTCTGCGGG ACCGCCTCCT TCCTGCCCCC AACCAACCACC AAAGTGTTCG TGAAATTGGA 2696
GAAAAGTGGG GAAGGCGCAA CCCCTCCCAG GTGCGGGAAG CATCTGGTAC CGCCTCGGCC 2756
AGTGCCCTC AGCCTGGCCA CAGTCACCTC TCCTTGGGGA ACCCTGGGCA GAAAGGGACA 2816
GCCTGTCCTT AGAGGACCGG AAATTGTCAA TATTGATAA AATGATACCC TTTTCTAC 2874

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 637 acides aminés
(B) TYPE: acide aminé
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

Met Ala Gln Ser Thr Thr Thr Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu
1 5 10 15
His Leu Trp Ser Ser Leu Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro
20 25 30
Gln Ser Ser Arg Gly Asn Asn Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser
35 40 45
Met Asp Val Phe His Leu Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln
50 55 60
Phe Asn Leu Leu Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala
65 70 75 80
Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His
85 90 95
Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala
100 105 110
Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu
115 120 125
Val Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr
130 135 140
Ser Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro
145 150 155 160
Ile Gln Ile Lys Val Ser Ala Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg
165 170 175
Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Ile Val Lys
180 185 190
Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser

195					200					205					
Ala	Pro	Ala	Ser	His	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Asn	Leu	Ser	Gln
210					215						220				
Tyr	Val	Asp	Asp	Pro	Val	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Val	Val	Pro	Tyr
225					230					235					240
Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Ile	Leu	Tyr	Asn	Phe
				245					250					255	
Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu
			260					265					270		
Ile	Ile	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gln	Val	Leu	Gly	Arg	Arg
			275				280					285			
Ser	Phe	Glu	Gly	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala
	290					295					300				
Asp	Glu	Asp	His	Tyr	Arg	Glu	Gln	Gln	Ala	Leu	Asn	Glu	Ser	Ser	Ala
305					310					315					320
Lys	Asn	Gly	Ala	Ala	Ser	Lys	Arg	Ala	Phe	Lys	Gln	Ser	Pro	Pro	Ala
				325					330					335	
Val	Pro	Ala	Leu	Gly	Pro	Gly	Val	Lys	Lys	Arg	Arg	His	Gly	Asp	Glu
			340					345					350		
Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Gln	Val	Arg	Gly	Arg	Glu	Asn	Phe	Glu	Ile	Leu
		355					360					365			
Met	Lys	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu	Met	Glu	Leu	Val	Pro	Gln	Pro
	370					375					380				
Leu	Val	Asp	Ser	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Ser
385					390					395					400
His	Leu	Gln	Pro	Pro	Ser	Tyr	Gly	Pro	Val	Leu	Ser	Pro	Met	Asn	Lys
				405					410					415	
Val	His	Gly	Gly	Val	Asn	Lys	Leu	Pro	Ser	Val	Asn	Gln	Leu	Val	Gly
			420					425					430		
Gln	Pro	Pro	Pro	His	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Pro	Asn	Leu	Gly	Pro	Val
			435				440					445			
Gly	Ser	Gly	Met	Leu	Asn	Asn	His	Gly	His	Ala	Val	Pro	Ala	Asn	Ser
	450					455					460				
Glu	Met	Thr	Ser	Ser	His	Gly	Thr	Gln	Ser	Met	Val	Ser	Gly	Ser	His
465					470					475					480
Cys	Thr	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr	His	Ala	Asp	Pro	Ser	Leu	Val	Ser	Phe
				485					490					495	
Leu	Thr	Gly	Leu	Gly	Cys	Pro	Asn	Cys	Ile	Glu	Tyr	Phe	Thr	Ser	Gln
			500					505					510		
Gly	Leu	Gln	Ser	Ile	Tyr	His	Leu	Gln	Asn	Leu	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu
			515				520					525			
Gly	Ala	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu	Gln	Tyr	Arg	Met	Thr	Ile	Trp	Arg	Gly
	530					535					540				
Leu	Gln	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	His	Asp	Tyr	Gly	Ala	Ala	Ala	Gln	Gln
545					550					555					560
Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Asn	Ala	Ala	Ala	Ile	Ser	Ile	Gly	Gly	Ser	Gly
				565					570					575	
Glu	Leu	Gln	Arg	Gln	Arg	Val	Met	Glu	Ala	Val	His	Phe	Arg	Val	Arg

580 585 590

His Thr Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Pro Gly Ala Gly Pro Asp
595 600 605

Glu Trp Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys
610 615 620

Gln Pro Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ile His
625 630 635

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 3:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 2034 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:
 (A) ORGANISME: Cebus apella

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:
 (A) NOM/CLE: CDS
 (B) EMBLEMMENT: 156..1652

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

TGCTCCCCG CCCGCGCACC CGCCCCGAGG CCTGTGCTCC TGCGAAGGGG ACGCAGCGAA 60

GCCGGGGCCCC GCGCCAGGCC GGCCGGGACG GACGCCGATG CCCGGAGCTG CGACGGCTGC 120

AGAGCGAGCT GCCCTCGGAG GCCGGTGTA GGAAG ATG GCC CAG TCC ACC ACC 173
Met Ala Gln Ser Thr Thr
1 5

ACC TCC CCC GAT GGG GGC ACC ACG TTT GAG CAC CTC TGG AGC TCT CTG 221
Thr Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu His Leu Trp Ser Ser Leu
10 15 20

GAA CCA GAC AGC ACC TAC TTC GAC CTT CCC CAG TCA AGC CGG GGG AAT 269
Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro Gln Ser Ser Arg Gly Asn
25 30 35

AAT GAG GTG GTG GGT GGC ACG GAT TCC AGC ATG GAC GTC TTC CAC CTA 317
Asn Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser Met Asp Val Phe His Leu
40 45 50

GAG GGC ATG ACC ACA TCT GTC ATG GCC CAG TTC AAT TTG CTG AGC AGC 365
Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln Phe Asn Leu Leu Ser Ser
55 60 65 70

ACC ATG GAC CAG ATG AGC AGC CGC GCT GCC TCG GCC AGC CCG TAC ACC 413
Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser Ala Ser Pro Tyr Thr
75 80 85

CCG GAG CAC GCC GCC AGC GTG CCC ACC CAT TCA CCC TAC GCA CAG CCC 461
Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His Ser Pro Tyr Ala Gln Pro
90 95 100

AGC TCC ACC TTC GAC ACC ATG TCG CCC GCG CCT GTC ATC CCC TCC AAC 509
Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro Val Ile Pro Ser Asn
105 110 115

ACC GAC TAT CCC GGA CCC CAC CAC TTC GAG GTC ACT TTC CAG CAG TCC 557
Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val Thr Phe Gln Gln Ser
120 125 130

AGC ACG GCC AAG TCA GCC ACC TGG ACG TAC TCC CCA CTC TTG AAG AAA 605

Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Pro Leu Leu Lys Lys	
135 140 145 150	
CTC TAC TGC CAG ATC GCC AAG ACA TGC CCC ATC CAG ATC AAG GTG TCC	653
Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Ser	
155 160 165	
GCC CCA CCG CCC CCG GGC ACC GCC ATC CGG GCC ATG CCT GTC TAC AAG	701
Ala Pro Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys	
170 175 180	
AAG GCG GAG CAC GTG ACC GAC ATC GTG AAG CGC TGC CCC AAC CAC GAG	749
Lys Ala Glu His Val Thr Asp Ile Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu	
185 190 195	
CTC GGG AGG GAC TTC AAC GAA GGA CAG TCT GCC CCA GCC AGC CAC CTC	797
Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala Pro Ala Ser His Leu	
200 205 210	
ATC CGT GTG GAA GGC AAT AAT CTC TCG CAG TAT GTG GAC GAC CCT GTC	845
Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln Tyr Val Asp Asp Pro Val	
215 220 230	
ACC GGC AGG CAG AGC GTC GTG GTG CCC TAT GAG CCA CCA CAG GTG GGG	893
Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly	
235 240 245	
ACA GAA TTC ACC ACC ATC CTG TAC AAC TTC ATG TGT AAC AGC AGC TGT	941
Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys	
250 255 260	
GTG GGG GGC ATG AAC CGA CGG CCC ATC CTC ATC ATC ATC ACC CTG GAG	989
Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile Ile Ile Thr Leu Glu	
265 270 275	
ACG CGG GAT GGG CAG GTG CTG GGC CGC CGG TCC TTC GAG GGC CGC ATC	1037
Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser Phe Glu Gly Arg Ile	
280 285 290	
TGC GCC TGT CCT GGC CGC GAC CGA AAA GCC GAT GAG GAC CAC TAC CGG	1085
Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp His Tyr Arg	
295 300 305 310	
GAG CAG CAG GCC TTG AAT GAG AGC TCC GCC AAG AAC GGG GCT GCC AGC	1133
Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala Lys Asn Gly Ala Ala Ser	
315 320 325	
AAG CGC GCC TTC AAG CAG AGT CCC CCT GCC GTC CCC GCC CTG GGC CCG	1181
Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Val Pro Ala Leu Gly Pro	
330 335 340	
GGT GTG AAG AAG CGG CGG CAC GGA GAC GAG GAC ACG TAC TAC CTG CAG	1229
Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp Thr Tyr Tyr Leu Gln	
345 350 355	
GTG CGA GGC CGC GAG AAC TTC GAG ATC CTG ATG AAG CTG AAG GAG AGC	1277
Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met Lys Leu Lys Glu Ser	
360 365 370	
CTG GAG CTG ATG GAG TTG GTG CCG CAG CCG CTG GTA GAC TCC TAT CGG	1325
Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu Val Asp Ser Tyr Arg	
375 380 385 390	
CAG CAG CAG CAG CTC CTA CAG AGG CCG AGT CAC CTA CAG CCC CCA TCC	1373
Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser His Leu Gln Pro Pro Ser	
395 400 405	
TAC GGG CCG GTC CTC TCG CCC ATG AAC AAG GTG CAC GGG GGC GTG AAC	1421
Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys Val His Gly Gly Val Asn	
410 415 420	
AAG CTG CCC TCC GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG CCT CCC CCG CAC AGC	1469

Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly Gln Pro Pro Pro His Ser
 425 430 435
 TCG GCA GCT ACA CCC AAC CTG GGA CCT GTG GGC TCT GGG ATG CTC AAC 1517
 Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val Gly Ser Gly Met Leu Asn
 440 445 450
 AAC CAC GGC CAC GCA GTG CCA GCC AAC AGC GAG ATG ACC AGC AGC CAC 1565
 Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Ser Glu Met Thr Ser Ser His
 455 460 465 470
 GGC ACC CAG TCC ATG GTC TCG GGG TCC CAC TGC ACT CCG CCA CCC CCC 1613
 Gly Thr Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro
 475 480 485
 TAC CAC GCC GAC CCC AGC CTC GTC AGG ACC TGG GGG CCC TGAAGATCCC 1662
 Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Arg Thr Trp Gly Pro
 490 495
 CGAGCAGTAT CGCATGACCA TCTGGCGGGG CCTGCAGGAC CTGAAGCAGG GCCACGACTA 1722
 CGGCGCGGCC GCGCAGCAGC TGCTCCGCTC CAGCAACGCG GCCGCCATTT CCATCGGCGG 1782
 CTCGCGGGGAG CTGCAGCGCC AGCGGGTCAT GGAGGCCGTG CACTTCCGCG TCGCCACAC 1842
 CATCACCATC CCCAACCGCG GCGGCCCGG CGCCGGCCCC GACGAGTGGG CGGACTTCGG 1902
 CTTCGACCTG CCCGACTGCA AGGCCCGCAA GCAGCCCATC AAGGAGGAGT TCACGGAGGC 1962
 CGAGATCCAC TGAGGGGCGG GGCCAGCCA GAGCCTGTGC CACCGCCCAG AGACCCAGGC 2022
 CGCCTCGCTC TC 2034

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 499 acides aminés
 (B) TYPE: acide aminé
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

Met Ala Gln Ser Thr Thr Thr Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu
 1 5 10 15
 His Leu Trp Ser Ser Leu Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro
 20 25 30
 Gln Ser Ser Arg Gly Asn Asn Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser
 35 40 45
 Met Asp Val Phe His Leu Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln
 50 55 60
 Phe Asn Leu Leu Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala
 65 70 75 80
 Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His
 85 90 95
 Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala
 100 105 110
 Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu
 115 120 125
 Val Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr
 130 135 140

Ser Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro
 145 150 155 160
 Ile Gln Ile Lys Val Ser Ala Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg
 165 170 175
 Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Ile Val Lys
 180 185 190
 Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser
 195 200 205
 Ala Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln
 210 215 220
 Tyr Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr
 225 230 235 240
 Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe
 245 250 255
 Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu
 260 265 270
 Ile Ile Ile Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg
 275 280 285
 Ser Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala
 290 295 300
 Asp Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala
 305 310 315 320
 Lys Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala
 325 330 335
 Val Pro Ala Leu Gly Pro Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu
 340 345 350
 Asp Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu
 355 360 365
 Met Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro
 370 375 380
 Leu Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser
 385 390 395 400
 His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys
 405 410 415
 Val His Gly Gly Val Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly
 420 425 430
 Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val
 435 440 445
 Gly Ser Gly Met Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Ser
 450 455 460
 Glu Met Thr Ser Ser His Gly Thr Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His
 465 470 475 480
 Cys Thr Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Arg Thr
 485 490 495
 Trp Gly Pro

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 5:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 2156 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNC

(vi) ORIGINE:
 (A) ORGANISME: Homo sapiens

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:
 (A) NOM/CLE: CDS
 (B) EMBLACEMENT: 33..1940

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

CGGAGCTGCC CTCGGAGGCC GCGGTGGGGA AG ATG GCC CAG TCC ACC GCC ACC	53
Met Ala Gln Ser Thr Ala Thr	
1 5	
TCC CCT GAT GGG GGC ACC ACG TTT GAG CAC CTC TGG AGC TCT CTG GAA	101
Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu His Leu Trp Ser Ser Leu Glu	
10 15 20	
CCA GAC AGC ACC TAC TTC GAC CTT CCC CAG TCA AGC CGG GGG AAT AAT	149
Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro Gln Ser Ser Arg Gly Asn Asn	
25 30 35	
GAG GTG GTG GGC GGA ACG GAT TCC AGC ATG GAC GTC TTC CAC CTG GAG	197
Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser Met Asp Val Phe His Leu Glu	
40 45 50 55	
GGC ATG ACT ACA TCT GTC ATG GCC CAG TTC AAT CTG CTG AGC AGC ACC	245
Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln Phe Asn Leu Leu Ser Ser Thr	
60 65 70	
ATG GAC CAG ATG AGC AGC CGC GCG GCC TCG GCC AGC CCC TAC ACC CCA	293
Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Pro	
75 80 85	
GAG CAC GCC GCC AGC GTG CCC ACC CAC TCG CCC TAC GCA CAA CCC AGC	341
Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser	
90 95 100	
TCC ACC TTC GAC ACC ATG TCG CCG GCG CCT GTC ATC CCC TCC AAC ACC	389
Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr	
105 110 115	
GAC TAC CCC GGA CCC CAC CAC TTT GAG GTC ACT TTC CAG CAG TCC AGC	437
Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val Thr Phe Gln Gln Ser Ser	
120 125 130 135	
ACG GCC AAG TCA GCC ACC TGG ACG TAC TCC CCG CTC TTG AAG AAA CTC	485
Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Pro Leu Leu Lys Lys Leu	
140 145 150	
TAC TGC CAG ATC GCC AAG ACA TGC CCC ATC CAG ATC AAG GTG TCC ACC	533
Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Ser Thr	
155 160 165	
CCG CCA CCC CCA GGC ACT GCC ATC CGG GCC ATG CCT GTT TAC AAG AAA	581
Pro Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys	
170 175 180	
GCG GAG CAC GTG ACC GAC GTC GTG AAA CGC TGC CCC AAC CAC GAG CTC	629
Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu	
185 190 195	
GGG AGG GAC TTC AAC GAA GGA CAG TCT GCT CCA GCC AGC CAC CTC ATC	677

Gly	Arg	Asp	Phe	Asn	Glu	Gly	Gln	Ser	Ala	Pro	Ala	Ser	His	Leu	Ile		
200					205					210					215		
CGC	GTG	GAA	GGC	AAT	AAT	CTC	TCG	CAG	TAT	GTG	GAT	GAC	CCT	GTC	ACC	725	
Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Asn	Leu	Ser	Gln	Tyr	Val	Asp	Asp	Pro	Val	Thr		
				220					225					230			
GGC	AGG	CAG	AGC	GTC	GTG	GTG	CCC	TAT	GAG	CCA	CCA	CAG	GTG	GGG	ACG	773	
Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Val	Val	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr		
			235					240					245				
GAA	TTC	ACC	ACC	ATC	CTG	TAC	AAC	TTC	ATG	TGT	AAC	AGC	AGC	TGT	GTA	821	
Glu	Phe	Thr	Thr	Ile	Leu	Tyr	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val		
		250					255					260					
GGG	GGC	ATG	AAC	CGG	CGG	CCC	ATC	CTC	ATC	ATC	ATC	ACC	CTG	GAG	ATG	869	
Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg		Ile	Leu	Ile	Ile	Ile	Thr	Leu	Glu	Met		
		265				270						275					
CGG	GAT	GGG	CAG	GTG	CTG	GGC	CGC	CGG	TCC	TTT	GAG	GGC	CGC	ATC	TGC	917	
Arg	Asp	Gly	Gln	Val	Leu	Gly	Arg	Arg	Ser	Phe	Glu	Gly	Arg	Ile	Cys		
					285					290				295			
GCC	TGT	CCT	GGC	CGC	GAC	CGA	AAA	GCT	GAT	GAG	GAC	CAC	TAC	CGG	GAG	965	
Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Asp	Glu	Asp	His	Tyr	Arg	Glu		
				300				305						310			
CAG	CAG	GCC	CTG	AAC	GAG	AGC	TCC	GCC	AAG	AAC	GGG	GCC	GCC	AGC	AAG	1013	
Gln	Gln	Ala		Asn	Glu	Ser	Ser	Ala	Lys	Asn	Gly	Ala	Ala	Ser	Lys		
			315					320					325				
CGT	GCC	TTC	AAG	CAG	AGC	CCC	CCT	GCC	GTC	CCC	GCC	CTT	GGT	GCC	GGT	1061	
Arg	Ala	Phe	Lys	Gln	Ser	Pro	Pro	Ala	Val	Pro	Ala	Leu	Gly	Ala	Gly		
			330				335					340					
GTG	AAG	AAG	CGG	CGG	CAT	GGA	GAC	GAG	GAC	ACG	TAC	TAC	CTT	CAG	GTG	1109	
Val	Lys	Lys	Arg	Arg	His	Gly	Asp	Glu	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Gln	Val		
		345				350					355						
CGA	GGC	CGG	GAG	AAC	TTT	GAG	ATC	CTG	ATG	AAG	CTG	AAA	GAG	AGC	CTG	1157	
Arg	Gly	Arg	Glu	Asn	Phe	Glu	Ile	Leu	Met	Lys	Leu	Lys	Glu	Ser	Leu		
				365						370				375			
GAG	CTG	ATG	GAG	TTG	GTG	CCG	CAG	CCA	CTG	GTG	GAC	TCC	TAT	CGG	CAG	1205	
Glu	Leu	Met	Glu	Leu	Val	Pro	Gln	Pro	Leu	Val	Asp	Ser	Tyr	Arg	Gln		
				380					385					390			
CAG	CAG	CAG	CTC	CTA	CAG	AGG	CCG	AGT	CAC	CTA	CAG	CCC	CCG	TCC	TAC	1253	
Gln	Gln	Gln	Leu	Leu	Gln	Arg	Pro	Ser	His	Leu	Gln	Pro	Pro	Ser	Tyr		
			395					400					405				
GGG	CCG	GTC	CTC	TCG	CCC	ATG	AAC	AAG	GTG	CAC	GGG	GGC	ATG	AAC	AAG	1301	
Gly	Pro	Val	Leu	Ser	Pro	Met	Asn	Lys	Val	His	Gly	Gly	Met	Asn	Lys		
			410				415					420					
CTG	CCC	TCC	GTC	AAC	CAG	CTG	GTG	GGC	CAG	CCT	CCC	CCG	CAC	AGT	TCG	1349	
Leu	Pro	Ser	Val	Asn	Gln	Leu	Val	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	His	Ser	Ser		
			425			430					435						
GCA	GCT	ACA	CCC	AAC	CTG	GGG	CCC	GTG	GGC	CCC	GGG	ATG	CTC	AAC	AAC	1397	
Ala	Ala	Thr	Pro	Asn	Leu	Gly	Pro	Val	Gly	Pro	Gly	Met	Leu	Asn	Asn		
				445						450				455			
CAT	GGC	CAC	GCA	GTG	CCA	GCC	AAC	GGC	GAG	ATG	AGC	AGC	AGC	CAC	AGC	1445	
His	Gly	His	Ala	Val	Pro	Ala	Asn	Gly	Glu	Met	Ser	Ser	Ser	His	Ser		
				460				465						470			
GCC	CAG	TCC	ATG	GTC	TCG	GGG	TCC	CAC	TGC	ACT	CCG	CCA	CCC	CCC	TAC	1493	
Ala	Gln	Ser	Met	Val	Ser	Gly	Ser	His	Cys	Thr	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr		
			475				480						485				
CAC	GCC	GAC	CCC	AGC	CTC	GTC	AGT	TTT	TTA	ACA	GGA	TTG	GGG	TGT	CCA	1541	

His	Ala	Asp	Pro	Ser	Leu	Val	Ser	Phe	Leu	Thr	Gly	Leu	Gly	Cys	Pro		
	490						495					500					
AAC	TGC	ATC	GAG	TAT	TTC	ACC	TCC	CAA	GGG	TTA	CAG	AGC	ATT	TAC	CAC	1589	
Asn	Cys	Ile	Glu	Tyr	Phe	Thr	Ser	Gln	Gly	Leu	Gln	Ser	Ile	Tyr	His		
	505					510					515						
CTG	CAG	AAC	CTG	ACC	ATT	GAG	GAC	CTG	GGG	GCC	CTG	AAG	ATC	CCC	GAG	1637	
Leu	Gln	Asn	Leu	Thr	Ile	Glu	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu		
	520				525					530					535		
CAG	TAC	CGC	ATG	ACC	ATC	TGG	CGG	GGC	CTG	CAG	GAC	CTG	AAG	CAG	GGC	1685	
Gln	Tyr	Arg	Met	Thr	Ile	Trp	Arg	Gly	Leu	Gln	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly		
				540					545					550			
CAC	GAC	TAC	AGC	ACC	GCG	CAG	CAG	CTG	CTC	CGC	TCT	AGC	AAC	GCG	GCC	1733	
His	Asp	Tyr	Ser	Thr	Ala	Gln	Gln	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Asn	Ala	Ala		
			555					560					565				
ACC	ATC	TCC	ATC	GGC	GGC	TCA	GGG	GAA	CTG	CAG	CGC	CAG	CGG	GTC	ATG	1781	
Thr	Ile	Ser	Ile	Gly	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Gln	Arg	Gln	Arg	Val	Met		
		570					575					580					
GAG	GCC	GTG	CAC	TTC	CGC	GTG	CGC	CAC	ACC	ATC	ACC	ATC	CCC	AAC	CGC	1829	
Glu	Ala	Val	His	Phe	Arg	Val	Arg	His	Thr	Ile	Thr	Ile	Pro	Asn	Arg		
	585					590					595						
GGC	GGC	CCA	GGC	GGC	GGC	CCT	GAC	GAG	TGG	GCG	GAC	TTC	GGC	TTC	GAC	1877	
Gly	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Pro	Asp	Glu	Trp	Ala	Asp	Phe	Gly	Phe	Asp		
	600				605					610				615			
CTG	CCC	GAC	TGC	AAG	GCC	CGC	AAG	CAG	CCC	ATC	AAG	GAG	GAG	TTC	ACG	1925	
Leu	Pro	Asp	Cys	Lys	Ala	Arg	Lys	Gln	Pro	Ile	Lys	Glu	Glu	Phe	Thr		
			620					625						630			
GAG	GCC	GAG	ATC	CAC	TGAGGGCCTC	GCCTGGCTGC	AGCCTGCGCC	ACCGCCCA								1980	
Glu	Ala	Glu	Ile	His													
			635														
GACCCAAGCT	GCCTCCCTC	TCCTTCCTGT	GTGTCCAAA	CTGCCTCAGG	AGGCAGGACC											2040	
TTGGGGCTGT	GCCCGGGGAA	AGGCAAGGTC	CGGCCCCATCC	CCAGGCACCT	CACAGGCCCC											2100	
AGGAAAGGCC	CAGCCACCGA	AGCCGCCTGT	GGACAGCCTG	AGTCACCTGC	AGAACC											2156	

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 6:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 636 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

Met	Ala	Gln	Ser	Thr	Ala	Thr	Ser	Pro	Asp	Gly	Gly	Thr	Thr	Phe	Glu		
1				5					10					15			
His	Leu	Trp	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Thr	Tyr	Phe	Asp	Leu	Pro		
			20				25						30				
Gln	Ser	Ser	Arg	Gly	Asn	Asn	Glu	Val	Val	Gly	Gly	Thr	Asp	Ser	Ser		
		35				40						45					
Met	Asp	Val	Phe	His	Leu	Glu	Gly	Met	Thr	Thr	Ser	Val	Met	Ala	Gln		
	50					55				60							
Phe	Asn	Leu	Leu	Ser	Ser	Thr	Met	Asp	Gln	Met	Ser	Ser	Arg	Ala	Ala		
	65				70				75						80		

Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His
 85 90 95
 Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala
 100 105 110
 Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu
 115 120 125
 Val Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr
 130 135 140
 Ser Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro
 145 150 155 160
 Ile Gln Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg
 165 170 175
 Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys
 180 185 190
 Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser
 195 200 205
 Ala Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln
 210 215 220
 Tyr Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr
 225 230 235 240
 Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe
 245 250 255
 Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu
 260 265 270
 Ile Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg
 275 280 285
 Ser Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala
 290 295 300
 Asp Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala
 305 310 315 320
 Lys Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala
 325 330 335
 Val Pro Ala Leu Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu
 340 345 350
 Asp Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu
 355 360 365
 Met Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro
 370 375 380
 Leu Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser
 385 390 395 400
 His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys
 405 410 415
 Val His Gly Gly Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly
 420 425 430
 Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val
 435 440 445
 Gly Pro Gly Met Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Gly
 450 455 460

Glu Met Ser Ser Ser His Ser Ala Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His
 465 470 475 480
 Cys Thr Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe
 485 490 495
 Leu Thr Gly Leu Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Tyr Phe Thr Ser Gln
 500 505 510
 Gly Leu Gln Ser Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu
 515 520 525
 Gly Ala Leu Lys Ile Pro Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly
 530 535 540
 Leu Gln Asp Leu Lys Gln Gly His Asp Tyr Ser Thr Ala Gln Gln Leu
 545 550 555 560
 Leu Arg Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu
 565 570 575
 Leu Gln Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His
 580 585 590
 Thr Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Pro Gly Gly Gly Pro Asp Glu
 595 600 605
 Trp Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys Gln
 610 615 620
 Pro Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ile His
 625 630 635

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 7:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 2040 paires de bases
- (B) TYPE: acide nucléique
- (C) NOMBRE DE BRINS: double
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: Mus musculus

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:

- (A) NOM/CLE: CDS
- (B) EMBLEMMENT: 124..1890

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7:

TGATCTCCCT GTGGCCTGCA GGGGACTGAG CCAGGGAGTA GATGCCCTGA GACCCCAAGG	60
GACACCCAAG GAAACCTTGC TGGCTTTGAG AAAGGGATCG TCCTCTCCT GCCCAAGAGA	120
AGC ATG TGT ATG GGC CCT GTG TAT GAA TCC TTG GGG CAG GCC CAG TTC	168
Met Cys Met Gly Pro Val Tyr Glu Ser Leu Gly Gln Ala Gln Phe	
1 5 10 15	
AAT TTG CTC AGC AGT GCC ATG GAC CAG ATG GGC AGC CGT GCG GCC CCG	216
Asn Leu Leu Ser Ser Ala Met Asp Gln Met Gly Ser Arg Ala Ala Pro	
20 25 30	
GCG AGC CCC TAC ACC CCG GAG CAC GCC GCC AGC GCG CCC ACC CAC TCG	264
Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Ala Pro Thr His Ser	
35 40 45	
CCC TAC GCG CAG CCC AGC TCC ACC TTC GAC ACC ATG TCT CCG GCG CCT	312
Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro	
50 55 60	

GTC ATC CCT TCC AAT ACC GAC TAC CCG GGC CCC CAC CAC TTC GAG GTC Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val 65 70 75	360
ACC TTC CAG CAG TCG AGC ACT GCC AAG TCG GCC ACC TGG ACA TAC TCC Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser 80 85 90 95	408
CCA CTC TTG AAG AAG TTG TAC TGT CAG ATT GCT AAG ACA TGC CCC ATC Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile 100 105 110	456
CAG ATC AAA GTG TCC ACA CCA CCA CCC CCG GGC ACG GCC ATC CGG GCC Gln Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala 115 120 125	504
ATG CCT GTC TAC AAG AAG GCA GAG CAT GTG ACC GAC ATT GTT AAG CGC Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Ile Val Lys Arg 130 135 140	552
TGC CCC AAC CAC GAG CTT GGA AGG GAC TTC AAT GAA GGA CAG TCT GCC Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala 145 150 155	600
CCG GCT AGC CAC CTC ATC CGT GTA GAA GGC AAC AAC CTC GCC CAG TAC Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ala Gln Tyr 160 165 170 175	648
GTG GAT GAC CCT GTC ACC GGA AGG CAG AGT GTG GTT GTG CCG TAT GAA Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu 180 185 190	696
CCC CCA CAG GTG GGA ACA GAA TTT ACC ACC ATC CTG TAC AAC TTC ATG Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met 195 200 205	744
TGT AAC AGC AGC TGT GTG GGG GGC ATG AAT CCG AGG CCC ATC CTT GTC Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Val 210 215 220	792
ATC ATC ACC CTG GAG ACC CGG GAT GGA CAG GTC CTG GGC CGC CGG TCT Ile Ile Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser 225 230 235	840
TTC GAG GGT CGC ATC TGT GCC TGT CCT GGC CGT GAC CGC AAA GCT GAT Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp 240 245 250 255	888
GAA GAC CAT TAC CGG GAG CAA CAG GCT CTG AAT GAA AGT ACC ACC AAA Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Thr Thr Lys 260 265 270	936
AAT GGA GCT GCC AGC AAA CGT GCA TTC AAG CAG AGC CCC CCT GCC ATC Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Ile 275 280 285	984
CCT GCC CTG GGT ACC AAC GTG AAG AAG AGA CGC CAC GGG GAC GAG GAC Pro Ala Leu Gly Thr Asn Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp 290 295 300	1032
ATG TTC TAC ATG CAC GTG CGA GGC CGG GAG AAC TTT GAG ATC TTG ATG Met Phe Tyr Met His Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met 305 310 315	1080
AAA GTC AAG GAG AGC CTA GAA CTG ATG GAG CTT GTG CCC CAG CCT TTG Lys Val Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu 320 325 330 335	1128
GTT GAC TCC TAT CGA CAG CAG CAG CAG CAG CAG CTC CTA CAG AGG CCG Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro 340 345 350	1176

AGT CAC CTG CAG CCT CCA TCC TAT GGG CCC GTG CTC TCC CCA ATG AAC Ser His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn 355 360 365	1224
AAG GTA CAC GGT GGT GTC AAC AAA CTG CCC TCC GTC AAC CAG CTG GTG Lys Val His Gly Gly Val Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val 370 375 380	1272
GGC CAG CCT CCC CCG CAC AGC TCA GCA GCT GGG CCC AAC CTG GGG CCC Gly Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Gly Pro Asn Leu Gly Pro 385 390 395	1320
ATG GGC TCC GGG ATG CTC AAC AGC CAC GGC CAC AGC ATG CCG GCC AAT Met Gly Ser Gly Met Leu Asn Ser His Gly His Ser Met Pro Ala Asn 400 405 410 415	1368
GGT GAG ATG AAT GGA GGC CAC AGC TCC CAG ACC ATG GTT TCG GGA TCC Gly Glu Met Asn Gly Gly His Ser Ser Gln Thr Met Val Ser Gly Ser 420 425 430	1416
CAC TGC ACC CCG CCA CCC CCC TAT CAT GCA GAC CCC AGC CTC GTC AGT His Cys Thr Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser 435 440 445	1464
TTT TTG ACA GGG TTG GGG TGT CCA AAC TGC ATC GAG TGC TTC ACT TCC Phe Leu Thr Gly Leu Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Cys Phe Thr Ser 450 455 460	1512
CAA GGG TTG CAG AGC ATC TAC CAC CTG CAG AAC CTT ACC ATC GAG GAC Gln Gly Leu Gln Ser Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp 465 470 475	1560
CTT GGG GCT CTG AAG GTC CCT GAC CAG TAC CGT ATG ACC ATC TGG AGG Leu Gly Ala Leu Lys Val Pro Asp Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg 480 485 490 495	1608
GGC CTA CAG GAC CTG AAG CAG AGC CAT GAC TGC GGC CAG CAA CTG CTA Gly Leu Gln Asp Leu Lys Gln Ser His Asp Cys Gly Gln Gln Leu Leu 500 505 510	1656
CGC TCC AGC AGC AAC GCG GCC ACC ATC TCC ATC GGC GGC TCT GGC GAG Arg Ser Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu 515 520 525	1704
CTG CAG CGG CAG CGG GTC ATG GAA GCC GTG CAT TTC CGT GTG CGC CAC Leu Gln Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His 530 535 540	1752
ACC ATC ACA ATC CCC AAC CGT GGA GGC GCA GGT GCG GTG ACA GGT CCC Thr Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Ala Gly Ala Val Thr Gly Pro 545 550 555	1800
GAC GAG TGG GCG GAC TTT GGC TTT GAC CTG CCT GAC TGC AAG TCC CGT Asp Glu Trp Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ser Arg 560 565 570 575	1848
AAG CAG CCC ATC AAA GAG GAG TTC ACA GAG ACA GAG AGC CAC Lys Gln Pro Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Thr Glu Ser His 580 585	1890
TGAGGAACGT ACCTTCTTCT CCTGTCCTTC CTCTGTGAGA AACTGCTCTT GGAAGTGGGA	1950
CCTGTTGGCT GTGCCCACAG AAACCAGCAA GGACCTTCTG CCGGATGCCA TTCCTGAAGG	2010
GAAGTCGCTC ATGAACCTAAC TCCCTCTTGG	2040

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 8:

- (1) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 589 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

```

Met Cys Met Gly Pro Val Tyr Glu Ser Leu Gly Gln Ala Gln Phe Asn
 1           5           10           15
Leu Leu Ser Ser Ala Met Asp Gln Met Gly Ser Arg Ala Ala Pro Ala
          20           25           30
Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Ala Pro Thr His Ser Pro
          35           40           45
Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro Val
          50           55           60
Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val Thr
          65           70           75           80
Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Pro
          85           90           95
Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln
          100          105          110
Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala Met
          115          120          125
Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Ile Val Lys Arg Cys
          130          135          140
Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala Pro
          145          150          155          160
Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ala Gln Tyr Val
          165          170          175
Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro
          180          185          190
Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met Cys
          195          200          205
Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Val Ile
          210          215          220
Ile Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser Phe
          225          230          235          240
Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu
          245          250          255
Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Thr Thr Lys Asn
          260          265          270
Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Ile Pro
          275          280          285
Ala Leu Gly Thr Asn Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp Met
          290          295          300
Phe Tyr Met His Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met Lys
          305          310          315          320
Val Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu Val
          325          330          335
Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser
          340          345          350

```


His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys
 355 360 365
 Val His Gly Gly Val Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly
 370 375 380
 Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Gly Pro Asn Leu Gly Pro Met
 385 390 395 400
 Gly Ser Gly Met Leu Asn Ser His Gly His Ser Met Pro Ala Asn Gly
 405 410 415
 Glu Met Asn Gly Gly His Ser Ser Gln Thr Met Val Ser Gly Ser His
 420 425 430
 Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe
 435 440 445
 Leu Thr Gly Leu Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Cys Phe Thr Ser Gln
 450 455 460
 Gly Leu Gln Ser Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu
 465 470 475 480
 Gly Ala Leu Lys Val Pro Asp Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly
 485 490 495
 Leu Gln Asp Leu Lys Gln Ser His Asp Cys Gly Gln Gln Leu Leu Arg
 500 505 510
 Ser Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu Leu
 515 520 525
 Gln Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His Thr
 530 535 540
 Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Ala Gly Ala Val Thr Gly Pro Asp
 545 550 555 560
 Glu Trp Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ser Arg Lys
 565 570 575
 Gln Pro Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Thr Glu Ser His
 580 585

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 9:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 758 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: double
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNC

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Mus musculus

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:

(A) NOM/CLE: CDS

(B) EMBLEMMENT: 389..757

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

TGGTCCCGCT TCGACCAAGA CTCCGGCTAC CAGCTTGCGG GCCCCGCGGA GGAGGAGACC	60
CCGCTGGGGC TAGCTGGGCG ACGCGCGCCA AGCGGCGGCG GGAAGGAGGC GGGAGGAGCG	120
GGGCCCCGAGA CCCCAGCTCG GGCAGAGCCA GCTGGGGAGG CGGGGCGCGC GTGGGAGCCA	180

```

GGGGCCCCGGG TGGCCGGCCC TCCTCCGCCA CGGCTGAGTG CCCGCGCTGC CTTCCCAGCG 240
GTCCGCCAAG AAAGGCGCTA AGCCTGCGGC AGTCCCCCTCG CCGCCGCTC CCTGCTCCGC 300
ACCCTTATAA CCCGCCGTCC CGCATCCAGG CGAGGAGGCA ACGCTGCAGC CCAGCCCTCG 360
CCGACGCCGA CGCCCGGCCC GGAGCAGA ATG AGC GGC AGC GTT GGG GAG ATG 412
                               Met Ser Gly Ser Val Gly Glu Met
                               1 5
GCC CAG ACC TCT TCT TCC TCC TCC ACC TTC GAG CAC CTG TGG AGT 460
Ala Gln Thr Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Phe Glu His Leu Trp Ser
10 15 20
TCT CTA GAG CCA GAC AGC ACC TAC TTT GAC CTC CCC CAG CCC AGC CAA 508
Ser Leu Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro Gln Pro Ser Gln
25 30 35 40
GGG ACT AGC GAG GCA TCA GGC AGC GAG GAG TCC AAC ATG GAT GTC TTC 556
Gly Thr Ser Glu Ala Ser Gly Ser Glu Glu Ser Asn Met Asp Val Phe
45 50 55
CAC CTG CAA GGC ATG GCC CAG TTC AAT TTG CTC AGC AGT GCC ATG GAC 604
His Leu Gln Gly Met Ala Gln Phe Asn Leu Leu Ser Ser Ala Met Asp
60 65 70
CAG ATG GGC AGC CGT GCG GCC CCG GCG AGC CCC TAC ACC CCG GAG CAC 652
Gln Met Gly Ser Arg Ala Ala Pro Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His
75 80 85
GCC GCC AGC GCG CCC ACC CAC TCG CCC TAC GCG CAG CCC AGC TCC ACC 700
Ala Ala Ser Ala Pro Thr His Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr
90 95 100
TTC GAC ACC ATG TCT CCG GCG CCT GTC ATC CCT TCC AAT ACC GAC TAC 748
Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr
105 110 115 120
CCC GGC CCC C
Pro Gly Pro 758

```

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 123 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

```

Met Ser Gly Ser Val Gly Glu Met Ala Gln Thr Ser Ser Ser Ser Ser
1 5 10 15
Ser Thr Phe Glu His Leu Trp Ser Ser Leu Glu Pro Asp Ser Thr Tyr
20 25 30
Phe Asp Leu Pro Gln Pro Ser Gln Gly Thr Ser Glu Ala Ser Gly Ser
35 40 45
Glu Glu Ser Asn Met Asp Val Phe His Leu Gln Gly Met Ala Gln Phe
50 55 60
Asn Leu Leu Ser Ser Ala Met Asp Gln Met Gly Ser Arg Ala Ala Pro
65 70 75 80
Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Ala Pro Thr His Ser
85 90 95

```

Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro
 100 105 110

Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro
 115 120

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 11:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 559 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Homo sapiens

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 11:

CGACCTTCCC CAGTCAAGCC GGGGGAATAA TGAGGTGGTG GGCGGAACGG ATTCCAGCAT	60
GGACGTCTTC CACCTGGAGG GCATGACTAC ATCTGTCTATG CATCCTCGGC TCCTGCCTCA	120
CTAGCTGCGG AGCCTCTCCC GCTCGGTCCA CGCTGCCGGG CGGCCACGAC CGTGACCCCTT	180
CCCCTCGGGC CGCCCAGATC CATGCCTCGT CCCACGGGAC ACCAGTTCCC TGGCGTGTGC	240
AGACCCCCCG GCGCCTACCA TGCTGTACGT CGGTGACCCC GCACGGCACC TCGCCACGGC	300
CCAGTTCAAT CTGCTGAGCA GCACCATGGA CCAGATGAGC AGCCGCGCGG CCTCGGCCAG	360
CCCCTACACC CCAGAGCAGC CCGCCAGCGT GCCCACCCAC TCGCCCTACG CACAACCCAG	420
CTCCACCTTC GACACCATGT CGCCGGCGCC TGTCATCCCC TCCAACACCG ACTACCCCGG	480
ACCCACCCAC TTTGAGGTCA CTTTCCAGCA GTCCAGCACG GCCAAGTCAG CCACCTGGAC	540
GTACTCCCCG CTCTTGAAG	559

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 12:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 (A) LONGUEUR: 1764 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Homo sapiens

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

ATGCTGTACG TCGGTGACCC CGCACGGCAC CTCGCCACGG CCCAGTTCAA TCTGCTGAGC	60
AGCACCATGG ACCAGATGAG CAGCCGCGCG GCCTCGGCCA GCCCCTACAC CCCAGAGCAC	120
GCCGCCAGCG TGCCCACCCA CTCGCCCTAC GCACAACCCA GCTCCACCTT CGACACCATG	180
TGCGCGGCGC CTGTCATCCC CTCCAACACC GACTACCCCG GACCCACCA CTTTGAGGTC	240
ACTTTCCAGC AGTCCAGCAC GGCCAAGTCA GCCACCTGGA CGTACTCCCC GCTCTTGAAG	300
AAACTCTACT GCCAGATCGC CAAGACATGC CCCATCCAGA TCAAGGTGTC CACCCCGCCA	360
CCCCCAGGCA CTGCCATCCG GGCCATGCCT GTTTACAAGA AAGCGGAGCA CGTGACCGAC	420

```

GTCGTGAAAC GCTGCCCCAA CCACGAGCTC GGGAGGGACT TCAACGAAGG ACAGTCTGCT      480
CCAGCCAGCC ACCTCATCCG CGTGAAGGC AATAATCTCT CGCAGTATGT GGATGACCCT      540
GTCACCGGCA GGCAGAGCGT CGTGGTGCCC TATGAGCCAC CACAGGTGGG GACGGAATTC      600
ACCACCATCC TGTACAACTT CATGTGTAAC AGCAGCTGTG TAGGGGGCAT GAACCGGCGG      660
CCCATCCTCA TCATCATCAC CCTGGAGATG CGGGATGGGC AGGTGCTGGG CCGCCGGTCC      720
TTTGAGGGCC GCATCTGCGC CTGTCTGGC CGCGACCGAA AAGCTGATGA GGACCACTAC      780
CGGGAGCAGC AGGCCCTGAA CGAGAGCTCC GCCAAGAAGC GGGCCGCCAG CAAGCGTGCC      840
TTCAAGCAGA GCCCCCTGC CGTCCCGCC CTTGGTGCCG GTGTGAAGAA GCGCGGCAT      900
GGAGACGAGG ACACGTACTA CCTTCAGGTG CGAGGCGGG AGAACTTTGA GATCCTGATG      960
AAGCTGAAAG AGAGCCTGGA GCTGATGGAG TTGGTGCCGC AGCCACTGGT GGACTCCTAT     1020
CGGCAGCAGC AGCAGCTCCT ACAGAGGCCG AGTCACCTAC AGCCCCCGTC CTACGGGCCG     1080
GTCCTCTCGC CCATGAACAA GGTGCACGGG GGCATGAACA AGCTGCCCTC CGTCAACCAG     1140
CTGGTGGGCC AGCCTCCCCC GCACAGTTCG GCAGCTACAC CCAACCTGGG GCGCGTGGGC     1200
CCCGGGATGC TCAACAACCA TGGCCACGCA GTGCCAGCCA ACGGCGAGAT GAGCAGCAGC     1260
CACAGCGCCC AGTCCATGGT CTCGGGGTCC CACTGCACTC CGCCACCCCC CTACCACGCC     1320
GACCCAGCC TCGTCAGTTT TTTAACAGGA TTGGGGTGTC CAAACTGCAT CGAGTATTTC     1380
ACCTCCCAAG GGTACAGAG CATTACCAC CTGCAGAACC TGACCATTGA GGACCTGGGG     1440
GCCCTGAAGA TCCCCGAGCA GTACCGCATG ACCATCTGGC GGGGCCTGCA GGACCTGAAG     1500
CAGGGCCACG ACTACAGCAC CGCGCAGCAG CTGCTCCGCT CTAGCAACGC GGCCACCATC     1560
TCCATCGGCG GCTCAGGGGA ACTGCAGCGC CAGCGGGTCA TGGAGGCCGT GCACTTCCGC     1620
GTGCGCCACA CCATCACCAT CCCCACCGC GCGGCCCCAG GCGGCGGCC TGACGAGTGG     1680
GCGGACTTCG GCTTCGACCT GCGGACTGC AAGGCCCCGA AGCAGCCCAT CAAGGAGGAG     1740
TTCACGGAGG CCGAGATCCA CTGA                                             1764

```

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 13:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 587 acides aminés
 - (B) TYPE: acide aminé
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

```

Met Leu Tyr Val Gly Asp Pro Ala Arg His Leu Ala Thr Ala Gln Phe
 1           5           10          15
Asn Leu Leu Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser
 20          25          30
Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His Ser
 35          40          45
Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro
 50          55          60

```

Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val
 65 70 75 80
 Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser
 85 90 95
 Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile
 100 105 110
 Gln Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala
 115 120 125
 Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys Arg
 130 135 140
 Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala
 145 150 155 160
 Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln Tyr
 165 170 175
 Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu
 180 185 190
 Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met
 195 200 205
 Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile
 210 215 220
 Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser
 225 230 235 240
 Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp
 245 250 255
 Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala Lys
 260 265 270
 Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Val
 275 280 285
 Pro Ala Leu Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp
 290 295 300
 Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met
 305 310 315 320
 Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu
 325 330 335
 Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser His
 340 345 350
 Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys Val
 355 360 365
 His Gly Gly Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly Gln
 370 375 380
 Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val Gly
 385 390 395 400
 Pro Gly Met Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Gly Glu
 405 410 415
 Met Ser Ser Ser His Ser Ala Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His Cys
 420 425 430
 Thr Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe Leu
 435 440 445

Thr Gly Leu Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Tyr Phe Thr Ser Gln Gly
 450 455 460

Leu Gln Ser Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu Gly
 465 470 475 480

Ala Leu Lys Ile Pro Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly Leu
 485 490 495

Gln Asp Leu Lys Gln Gly His Asp Tyr Ser Thr Ala Gln Gln Leu Leu
 500 505 510

Arg Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu Leu
 515 520 525

Gln Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His Thr
 530 535 540

Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Pro Gly Gly Gly Pro Asp Glu Trp
 545 550 555 560

Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys Gln Pro
 565 570 575

Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ile His
 580 585

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 14:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 1521 paires de bases
- (B) TYPE: acide nucléique
- (C) NOMBRE DE BRINS: double
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: Homo sapiens

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

ATGCTGTACG TCGGTGACCC CGCACGGCAC CTCGCCACGG CCCAGTTCAA TCTGCTGAGC	60
AGCACCATGG ACCAGATGAG CAGCCGCGCG GCCTCGGCCA GCCCCTACAC CCCAGAGCAC	120
GCCGCCAGCG TGCCCCACCA CTCGCCCTAC GCACAACCCA GCTCCACCTT CGACACCATG	180
TCGCCGGCGC CTGTCATCCC CTCCAACACC GACTACCCCG GACCCACCA CTTTGAGGTC	240
ACTTTCCAGC AGTCCAGCAC GGCCAAGTCA GCCACCTGGA CGTACTCCCC GCTCTTGAAG	300
AAACTCTACT GCCAGATCGC CAAGACATGC CCCATCCAGA TCAAGGTGTC CACCCCGCCA	360
CCCCCAGGCA CTGCCATCCG GGCCATGCCT GTTTACAAGA AAGCGGAGCA CGTGACCGAC	420
GTCGTGAAAC GCTGCCCCAA CCACGAGCTC GGGAGGGACT TCAACGAAGG ACAGTCTGCT	480
CCAGCCAGCC ACCTCATCCG CGTGGAAGGC AATAATCTCT CGCAGTATGT GGATGACCCT	540
GTCACCGGCA GGCAGAGCGT CGTGGTGCCC TATGAGCCAC CACAGGTGGG GACGGAATTC	600
ACCACCATCC TGTACAACCT CATGTGTAAC AGCAGCTGTG TAGGGGGCAT GAACCGGCGG	660
CCCATCCTCA TCATCATCAC CCTGGAGATG CGGGATGGGC AGGTGCTGGG CCGCCGGTCC	720
TTTGAGGGCC GCATCTGCGC CTGTCCTGGC CGCGACCGAA AAGCTGATGA GGACCACTAC	780
CGGGAGCAGC AGGCCCTGAA CGAGAGCTCC GCCAAGAACG GGGCCGCCAG CAAGCGTGCC	840
TTCAAGCAGA GCCCCCTGC CGTCCCCGCC CTTGGTGCCG GTGTGAAGAA GCGGCGGCAT	900

GGAGACGAGG ACACGTACTA CCTTCAGGTG CGAGGCCGGG AGAACTTTGA GATCCTGATG 960
 AAGCTGAAAG AGAGCCTGGA GCTGATGGAG TTGGTGCCGC AGCCACTGGT GGACTCCTAT 1020
 CGGCAGCAGC AGCAGCTCCT ACAGAGGCCG CCCCAGGATG CTCAACAACC ATGGCCACGC 1080
 AGTGCCAGCC AACGGCGAGA TGAGCAGCAG CCACAGCGCC CAGTCCATGG TCTCGGGGTC 1140
 CCACTGCACT CCGCCACCCC CCTACCACGC CGACCCACAG CTCGTCAGGA CCTGGGGGCC 1200
 CTGAAGATCC CCGAGCAGTA CCGCATGACC ATCTGGCGGG GCCTGCAGGA CCTGAAGCAG 1260
 GGCCACGACT ACAGCACCGC GCAGCAGCTG CTCGCTCTA GCAACGCGGC CACCATCTCC 1320
 ATCGGCGGCT CAGGGGAACT GCAGCGCCAG CGGGTCATGG AGGCCGTGCA CTTCCGCGTG 1380
 CGGCACACCA TCACCATCCC CAACCGCGGC GGCCAGGCG GCGGCCCTGA CGAGTGGGCG 1440
 GACTTCGGCT TCGACCTGCC CGACTGCAAG GCCCGCAAGC AGCCCATCAA GGAGGAGTTC 1500
 ACGGAGGCCG AGATCCACTG A 1521

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 15:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 506 acides aminés
 (B) TYPE: acide aminé
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

Met Leu Tyr Val Gly Asp Pro Ala Arg His Leu Ala Thr Ala Gln Phe
 1 5 10 15
 Asn Leu Leu Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser
 20 25 30
 Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His Ser
 35 40 45
 Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro
 50 55 60
 Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val
 65 70 75 80
 Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser
 85 90 95
 Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile
 100 105 110
 Gln Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala
 115 120 125
 Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys Arg
 130 135 140
 Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala
 145 150 155 160
 Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln Tyr
 165 170 175
 Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu
 180 185 190

Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met
 195 200 205
 Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile
 210 215 220
 Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser
 225 230 235 240
 Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp
 245 250 255
 Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala Lys
 260 265 270
 Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Val
 275 280 285
 Pro Ala Leu Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp
 290 295 300
 Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met
 305 310 315 320
 Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu
 325 330 335
 Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Pro Arg
 340 345 350
 Asp Ala Gln Gln Pro Trp Pro Arg Ser Ala Ser Gln Arg Arg Asp Glu
 355 360 365
 Gln Gln Pro Gln Arg Pro Val His Gly Leu Gly Val Pro Leu His Ser
 370 375 380
 Ala Thr Pro Leu Pro Arg Arg Pro Gln Pro Arg Gln Asp Leu Gly Ala
 385 390 395 400
 Leu Lys Ile Pro Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly Leu Gln
 405 410 415
 Asp Leu Lys Gln Gly His Asp Tyr Ser Thr Ala Gln Gln Leu Leu Arg
 420 425 430
 Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu Leu Gln
 435 440 445
 Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His Thr Ile
 450 455 460
 Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Pro Gly Gly Gly Pro Asp Glu Trp Ala
 465 470 475 480
 Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys Gln Pro Ile
 485 490 495
 Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ile His
 500 505

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 16:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 1870 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: double
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: Homo sapiens

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:

(A) NOM/CLE: CDS

(B) EMBLACEMENT: 104..1867

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

TGCCCCGGGGC TGCGACGGCT GCAGGGAACC AGACAGCACC TACTTCGACC TTCCCCAGTC	60
AAGCCGGGGG AATAATGAGG TGGTGGGCGG AACGGATTCC AGC ATG GAC GTC TTC	115
Met Asp Val Phe	
1	
CAC CTG GAG GGC ATG ACT ACA TCT GTC ATG GCC CAG TTC AAT CTG CTG	163
His Leu Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln Phe Asn Leu Leu	
5 10 15 20	
AGC AGC ACC ATG GAC CAG ATG AGC AGC CGC GCG GCC TCG GCC AGC CCC	211
Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala Ser Ala Ser Pro	
25 30 35	
TAC ACC CCA GAG CAC GCC GCC AGC GTG CCC ACC CAC TCG CCC TAC GCA	259
Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His Ser Pro Tyr Ala	
40 45 50	
CAA CCC AGC TCC ACC TTC GAC ACC ATG TCG CCG GCG CCT GTC ATC CCC	307
Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala Pro Val Ile Pro	
55 60 65	
TCC AAC ACC GAC TAC CCC GGA CCC CAC CAC TTT GAG GTC ACT TTC CAG	355
Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu Val Thr Phe Gln	
70 75 80	
CAG TCC AGC ACG GCC AAG TCA GCC ACC TGG ACG TAC TCC CCG CTC TTG	403
Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Pro Leu Leu	
85 90 95 100	
AAG AAA CTC TAC TGC CAG ATC GCC AAG ACA TGC CCC ATC CAG ATC AAG	451
Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys	
105 110 115	
GTG TCC ACC CCG CCA CCC CCA GGC ACT GCC ATC CGG GCC ATG CCT GTT	499
Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg Ala Met Pro Val	
120 125 130	
TAC AAG AAA GCG GAG CAC GTG ACC GAC GTC GTG AAA CGC TGC CCC AAC	547
Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys Arg Cys Pro Asn	
135 140 145	
CAC GAG CTC GGG AGG GAC TTC AAC GAA GGA CAG TCT GCT CCA GCC AGC	595
His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser Ala Pro Ala Ser	
150 155 160	
CAC CTC ATC CGC GTG GAA GGC AAT AAT CTC TCG CAG TAT GTG GAT GAC	643
His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln Tyr Val Asp Asp	
165 170 175 180	
CCT GTC ACC GGC AGG CAG AGC GTC GTG GTG CCC TAT GAG CCA CCA CAG	691
Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln	
185 190 195	
GTG GGG ACG GAA TTC ACC ACC ATC CTG TAC AAC TTC ATG TGT AAC AGC	739
Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser	
200 205 210	
AGC TGT GTA GGG GGC ATG AAC CGG CGG CCC ATC CTC ATC ATC ATC ACC	787
Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Pro Ile Leu Ile Ile Ile Thr	
215 220 225	
CTG GAG ATG CGG GAT GGG CAG GTG CTG GGC CGC CGG TCC TTT GAG GGC	835
Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Ser Phe Glu Gly	

230	235	240	
CGC ATC TGC GCC TGT CCT GGC CGC GAC CGA AAA GCT GAT GAG GAC CAC Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp His 245 250 255 260			883
TAC CGG GAG CAG CAG GCC CTG AAC GAG AGC TCC GCC AAG AAC GGG GCC Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala Lys Asn Gly Ala 265 270 275			931
GCC AGC AAG CGT GCC TTC AAG CAG AGC CCC CCT GCC GTC CCC GCC CTT Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala Val Pro Ala Leu 280 285 290			979
GGT GCC GGT GTG AAG AAG CGG CGG CAT GGA GAC GAG GAC ACG TAC TAC Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu Asp Thr Tyr Tyr 295 300 305			1027
CTT CAG GTG CGA GGC CGG GAG AAC TTT GAG ATC CTG ATG AAG CTG AAA Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu Met Lys Leu Lys 310 315 320			1075
GAG AGC CTG GAG CTG ATG GAG TTG GTG CCG CAG CCA CTG GTG GAC TCC Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro Leu Val Asp Ser 325 330 335 340			1123
TAT CGG CAG CAG CAG CAG CTC CTA CAG AGG CCG AGT CAC CTA CAG CCC Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser His Leu Gln Pro 345 350 355			1171
CCG TCC TAC GGG CCG GTC CTC TCG CCC ATG AAC AAG GTG CAC GGG GGC Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys Val His Gly Gly 360 365 370			1219
ATG AAC AAG CTG CCC TCC GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG CCT CCC CCG Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly Gln Pro Pro Pro 375 380 385			1267
CAC AGT TCG GCA GCT ACA CCC AAC CTG GGG CCC GTG GGC CCC GGG ATG His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val Gly Pro Gly Met 390 395 400			1315
CTC AAC AAC CAT GGC CAC GCA GTG CCA GCC AAC GGC GAG ATG AGC AGC Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Gly Glu Met Ser Ser 405 410 415 420			1363
AGC CAC AGC GCC CAG TCC ATG GTC TCG GGG TCC CAC TGC ACT CCG CCA Ser His Ser Ala Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His Cys Thr Pro Pro 425 430 435			1411
CCC CCC TAC CAC GCC GAC CCC AGC CTC GTC AGT TTT TTA ACA GGA TTG Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe Leu Thr Gly Leu 440 445 450			1459
GGG TGT CCA AAC TGC ATC GAG TAT TTC ACC TCC CAA GGG TTA CAG AGC Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Tyr Phe Thr Ser Gln Gly Leu Gln Ser 455 460 465			1507
ATT TAC CAC CTG CAG AAC CTG ACC ATT GAG GAC CTG GGG GCC CTG AAG Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu Gly Ala Leu Lys 470 475 480			1555
ATC CCC GAG CAG TAC CGC ATG ACC ATC TGG CGG GGC CTG CAG GAC CTG Ile Pro Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly Leu Gln Asp Leu 485 490 495 500			1603
AAG CAG GGC CAC GAC TAC AGC ACC GCG CAG CAG CTG CTC CGC TCT AGC Lys Gln Gly His Asp Tyr Ser Thr Ala Gln Gln Leu Leu Arg Ser Ser 505 510 515			1651
AAC GCG GCC ACC ATC TCC ATC GGC GGC TCA GGG GAA CTG CAG CGC CAG Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu Leu Gln Arg Gln 520 525 530			1699

520										525					530					
CGG	GTC	ATG	GAG	GCC	GTG	CAC	TTC	CGC	GTG	CGC	CAC	ACC	ATC	ACC	ATC		1747			
Arg	Val	Met	Glu	Ala	Val	His	Phe	Arg	Val	Arg	His	Thr	Ile	Thr	Ile					
		535					540					545								
CCC	AAC	CGC	GGC	GGC	CCA	GGC	GGC	GCT	GAC	GAG	TGG	GCG	GAC	TTC		1795				
Pro	Asn	Arg	Gly	Gly	Pro	Gly	Gly	Pro	Asp	Glu	Trp	Ala	Asp	Phe						
	550					555				560										
GGC	TTC	GAC	CTG	CCC	GAC	TGC	AAG	GCC	CGC	AAG	CAG	CCC	ATC	AAG	GAG	1843				
Gly	Phe	Asp	Leu	Pro	Asp	Cys	Lys	Ala	Arg	Lys	Gln	Pro	Ile	Lys	Glu					
	565				570					575					580					
GAG	TTC	ACG	GAG	GCC	GAG	ATC	CAC	TGA								1870				
Glu	Phe	Thr	Glu	Ala	Glu	Ile	His													
					585															

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 17:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 588 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

Met	Asp	Val	Phe	His	Leu	Glu	Gly	Met	Thr	Thr	Ser	Val	Met	Ala	Gln	
1				5					10					15		
Phe	Asn	Leu	Leu	Ser	Ser	Thr	Met	Asp	Gln	Met	Ser	Ser	Arg	Ala	Ala	
		20						25					30			
Ser	Ala	Ser	Pro	Tyr	Thr	Pro	Glu	His	Ala	Ala	Ser	Val	Pro	Thr	His	
		35					40					45				
Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Thr	Met	Ser	Pro	Ala	
		50				55					60					
Pro	Val	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	His	Phe	Glu	
	65				70					75					80	
Val	Thr	Phe	Gln	Gln	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala	Thr	Trp	Thr	Tyr	
			85						90					95		
Ser	Pro	Leu	Leu	Lys	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala	Lys	Thr	Cys	Pro	
		100						105					110			
Ile	Gln	Ile	Lys	Val	Ser	Thr	Pro	Pro	Pro	Pro	Gly	Thr	Ala	Ile	Arg	
	115						120					125				
Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	Asp	Val	Val	Lys	
	130					135					140					
Arg	Cys	Pro	Asn	His	Glu	Leu	Gly	Arg	Asp	Phe	Asn	Glu	Gly	Gln	Ser	
	145				150					155					160	
Ala	Pro	Ala	Ser	His	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Asn	Leu	Ser	Gln	
			165						170					175		
Tyr	Val	Asp	Asp	Pro	Val	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Val	Val	Pro	Tyr	
		180						185						190		
Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Ile	Leu	Tyr	Asn	Phe	
	195						200					205				
Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu	
	210					215					220					

Ile Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg
 225 230 235 240
 Ser Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala
 245 250 255
 Asp Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala
 260 265 270
 Lys Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala
 275 280 285
 Val Pro Ala Leu Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu
 290 295 300
 Asp Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu
 305 310 315 320
 Met Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro
 325 330 335
 Leu Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser
 340 345 350
 His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys
 355 360 365
 Val His Gly Gly Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly
 370 375 380
 Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val
 385 390 395 400
 Gly Pro Gly Met Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Gly
 405 410 415
 Glu Met Ser Ser Ser His Ser Ala Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His
 420 425 430
 Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Ser Phe
 435 440 445
 Leu Thr Gly Leu Gly Cys Pro Asn Cys Ile Glu Tyr Phe Thr Ser Gln
 450 455 460
 Gly Leu Gln Ser Ile Tyr His Leu Gln Asn Leu Thr Ile Glu Asp Leu
 465 470 475 480
 Gly Ala Leu Lys Ile Pro Glu Gln Tyr Arg Met Thr Ile Trp Arg Gly
 485 490 495
 Leu Gln Asp Leu Lys Gln Gly His Asp Tyr Ser Thr Ala Gln Gln Leu
 500 505 510
 Leu Arg Ser Ser Asn Ala Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Ser Gly Glu
 515 520 525
 Leu Gln Arg Gln Arg Val Met Glu Ala Val His Phe Arg Val Arg His
 530 535 540
 Thr Ile Thr Ile Pro Asn Arg Gly Gly Pro Gly Gly Gly Pro Asp Glu
 545 550 555 560
 Trp Ala Asp Phe Gly Phe Asp Leu Pro Asp Cys Lys Ala Arg Lys Gln
 565 570 575
 Pro Ile Lys Glu Glu Phe Thr Glu Ala Glu Ile His
 580 585

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 18:

(1) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 1817 paires de bases
 (B) TYPE: acide nucléique
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADNc

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Homo sapiens

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

ATGGCCAGT CCACCGCCAC CTCCCCTGAT GGGGGCACCA CGTTTGAGCA CCTCTGGAGC	60
TCTCTGGAAC CAGACAGCAC CTACTTCGAC CTTCCCCAGT CAAGCCGGGG GAATAATGAG	120
GTGGTGGGCG GAACGGATTC CAGCATGGAC GTCTTCCACC TGGAGGGCAT GACTACATCT	180
GTCATGGCCC AGTTCAATCT GCTGAGCAGC ACCATGGACC AGATGAGCAG CCGCGCGGCC	240
TCGGCCAGCC CCTACACCCC AGAGCACGCC GCCAGCGTGC CCACCCACTC GCCCTACGCA	300
CAACCCAGCT CCACCTTCGA CACCATGTCT CCGGGCGCTG TCATCCCTC CAACACCGAC	360
TACCCCGGAC CCCACCACTT TGAGGTCACT TTCCAGCAGT CCAGCACGGC CAAGTCAGCC	420
ACCTGGACGT ACTCCCCGCT CTTGAAGAAA CTCTACTGCC AGATCGCCAA GACATGCCCC	480
ATCCAGATCA AGGTGTCCAC CCCGCCACCC CCAGGCACTG CCATCCGGGC CATGCCTGTT	540
TACAAGAAAG CGGAGCACGT GACCGACGTC GTGAACGCT GCCCAACCA CGAGCTCGGG	600
AGGGACTTCA ACGAAGGACA GTCTGCTCCA GCCAGCCACC TCATCCGCGT GGAAGGCAAT	660
AATCTCTCGC AGTATGTGGA TGACCTGTC ACCGGCAGGC AGAGCGTCGT GGTGCCCTAT	720
GAGCCACCAC AGGTGGGGAC GGAATTCACC ACCATCCTGT ACAACTTCAT GTGTAACAGC	780
AGCTGTGTAG GGGGCATGAA CCGGCGGCCC ATCCTCATCA TCATCACCTT GGAGATGCGG	840
GATGGGCAGG TGCTGGGCGG CCGGTCCTTT GAGGGCCGCA TCTGCGCCTG TCCTGGCCGC	900
GACCGAAAAG CTGATGAGGA CCACTACCGG GAGCAGCAGG CCCTGAACGA GAGCTCCGCC	960
AAGAACGGGG CCGCCAGCAA GCGTGCCTTC AAGCAGAGCC CCCCTGCCGT CCCC GCCCTT	1020
GGTGCCGGTG TGAAGAAGCG GCGGCATGGA GACGAGGACA CGTACTACCT TCAGGTGCGA	1080
GGCCGGGAGA ACTTTGAGAT CCTGATGAAG CTGAAGAGA GCCTGGAGCT GATGGAGTTG	1140
GTGCCGCAGC CACTGGTGGA CTCCTATCGG CAGCAGCAGC AGCTCCTACA GAGGCCGAGT	1200
CACCTACAGC CCCCGTCCTA CGGGCCGGTC CTCTCGCCCA TGAACAAGGT GCACGGGGGC	1260
ATGAACAAGC TGCCCTCCGT CAACCACTG GTGGGCCAGC TCCCCCGCA CAGTTCGGCA	1320
GCTACACCCA ACCTGGGGCC CGTGGGCCCC GGGATGCTCA ACAACCATGG CCACGCAGTG	1380
CCAGCCAACG GCGAGATGAG CAGCAGCCAC AGCGCCAGT CCATGGTCTC GGGGTCCCAC	1440
TGCACTCCGC CACCCCTTA CCACGCCGAC CCCAGCCTG TCAGGACCTG GGGGCCCTGA	1500
AGATCCCCGA GCAGTACCGC ATGACCATCT GCGGGGCGCT GCAGGACCTG AAGCAGGGCC	1560
ACGACTACAG CACCGCGCAG CAGCTGCTCC GCTCTAGCAA CGCGGCCACC ATCTCCATCG	1620
GCGGCTCAGG GGAAGTGCAG CGCCAGCGGG TCATGGAGGC CGTGCACTTC CGCGTGCGCC	1680
ACACCATCAC CATCCCCAAC CGCGGCGGCC CAGGCGGCGG CCCTGACGAG TGGGCGGACT	1740
TCGGCTTCGA CCTGCCCGAC TGCAAGGCCC GCAAGCAGCC CATCAAGGAG GAGTTCACGG	1800

AGGCCGAGAT CCACTGA

1817

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 19:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 499 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

Met Ala Gln Ser Thr Ala Thr Ser Pro Asp Gly Gly Thr Thr Phe Glu
 1 5 10 15
 His Leu Trp Ser Ser Leu Glu Pro Asp Ser Thr Tyr Phe Asp Leu Pro
 20 25 30
 Gln Ser Ser Arg Gly Asn Asn Glu Val Val Gly Gly Thr Asp Ser Ser
 35 40 45
 Met Asp Val Phe His Leu Glu Gly Met Thr Thr Ser Val Met Ala Gln
 50 55 60
 Phe Asn Leu Leu Ser Ser Thr Met Asp Gln Met Ser Ser Arg Ala Ala
 65 70 75 80
 Ser Ala Ser Pro Tyr Thr Pro Glu His Ala Ala Ser Val Pro Thr His
 85 90 95
 Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Thr Met Ser Pro Ala
 100 105 110
 Pro Val Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His His Phe Glu
 115 120 125
 Val Thr Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr
 130 135 140
 Ser Pro Leu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro
 145 150 155 160
 Ile Gln Ile Lys Val Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Ala Ile Arg
 165 170 175
 Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Asp Val Val Lys
 180 185 190
 Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Gly Arg Asp Phe Asn Glu Gly Gln Ser
 195 200 205
 Ala Pro Ala Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Asn Leu Ser Gln
 210 215 220
 Tyr Val Asp Asp Pro Val Thr Gly Arg Gln Ser Val Val Val Pro Tyr
 225 230 235 240
 Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Ile Leu Tyr Asn Phe
 245 250 255
 Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu
 260 265 270
 Ile Ile Ile Thr Leu Glu Met Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg
 275 280 285
 Ser Phe Glu Gly Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala
 290 295 300

Asp Glu Asp His Tyr Arg Glu Gln Gln Ala Leu Asn Glu Ser Ser Ala
 305 310 315 320
 Lys Asn Gly Ala Ala Ser Lys Arg Ala Phe Lys Gln Ser Pro Pro Ala
 325 330 335
 Val Pro Ala Leu Gly Ala Gly Val Lys Lys Arg Arg His Gly Asp Glu
 340 345 350
 Asp Thr Tyr Tyr Leu Gln Val Arg Gly Arg Glu Asn Phe Glu Ile Leu
 355 360 365
 Met Lys Leu Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Glu Leu Val Pro Gln Pro
 370 375 380
 Leu Val Asp Ser Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Leu Leu Gln Arg Pro Ser
 385 390 395 400
 His Leu Gln Pro Pro Ser Tyr Gly Pro Val Leu Ser Pro Met Asn Lys
 405 410 415
 Val His Gly Gly Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Asn Gln Leu Val Gly
 420 425 430
 Gln Pro Pro Pro His Ser Ser Ala Ala Thr Pro Asn Leu Gly Pro Val
 435 440 445
 Gly Pro Gly Met Leu Asn Asn His Gly His Ala Val Pro Ala Asn Gly
 450 455 460
 Glu Met Ser Ser Ser His Ser Ala Gln Ser Met Val Ser Gly Ser His
 465 470 475 480
 Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr His Ala Asp Pro Ser Leu Val Arg Thr
 485 490 495
 Trp Gly Pro

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 20:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 17 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) HYPOTHETIQUE: NON

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

GCGAGCTGCC CTCGGAG

17

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 21:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 19 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

GGTTCTGCAG GTGACTCAG

19

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 22:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 18 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

GCCATGCCTG TCTACAAG

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 23:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 18 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

ACCAGCTGGT TGACGGAG

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 24:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 21 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

GTCAACCAGC TGGTGGGCCA G

21

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 25:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 16 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:

GTGGATCTCG GCCTCC

16

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 26:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 17 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

AGGCCGGCGT GGGGAAG

17

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 27:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 19 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

CTTGCGATC TGGCAGTAG

19

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 28:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 17 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 28:

GCGGCCACGA CCGTGAC

17

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 29:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 29:

GGCAGCTTGG GTCTCTGG

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 30:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

CTGTACGTCG GTGACCCC

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 31:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

TCAGTGGATC TCGGCCTC

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 32:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

AGGGGACGCA GCGAAACC

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 33:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 19 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

CCATCAGCTC CAGGCTCTC

19

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 34:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 34:

CCAGGACAGG CGCAGATG

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 35:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 19 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 35:

GATGAGGTGG CTGGCTGGA

19

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 36:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 19 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 36:

TGGTCAGGTT CTGCAGGTG

19

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 37:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
 - (A) LONGUEUR: 18 paires de bases
 - (B) TYPE: acide nucléique
 - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
 - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 37:

CACCTACTCC AGGGATGC

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 38:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 21 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 38:

AGGAAAATAG AAGCGTCAGT C

21

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 39:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 18 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: NON

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 39:

CAGGCCCACT TGCCTGCC

18

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 40:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
(A) LONGUEUR: 19 paires de bases
(B) TYPE: acide nucléique
(C) NOMBRE DE BRINS: simple
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN

(iii) ANTI-SENS: OUI

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 40:

CTGTCCCAA GCTGATGAG

19

REVENDICATIONS

1. Polypeptide purifié, comprenant une séquence d'acides aminés choisie parmi :
- 5 a) la séquence SEQ ID n° 2 ;
 b) la séquence SEQ ID n° 4 ;
 c) la séquence SEQ ID n° 6 ;
 d) la séquence SEQ ID n° 8 ;
 e) la séquence SEQ ID n° 10 ;
 f) la séquence SEQ ID n° 13 ;
10 g) la séquence SEQ ID n° 15 ;
 h) la séquence SEQ ID n° 17 ;
 i) la séquence SEQ ID n° 19 ;
 et j) toute séquence biologiquement active dérivée de SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4,
15 SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17
 ou SEQ ID n° 19.
2. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la séquence
d'acides aminés choisie parmi SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID
20 n° 17 et SEQ ID n° 19.
3. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la séquence
comprise entre :
- 25 - le résidu 110 et le résidu 310 de SEQ ID n° 2 ou 6 ;
 - le résidu 60 et le résidu 260 de SEQ ID n° 8.
4. Polypeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il résulte d'un épissage
alternatif de l'ARN messager du gène correspondant.
5. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé
30 en ce qu'il s'agit d'un polypeptide recombinant produit sous la forme d'une protéine
 de fusion.
6. Séquence d'acides nucléiques isolée codant pour un polypeptide selon l'une
35 quelconque des revendications précédentes.

7. Séquence d'acides nucléiques isolée selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi :
- a) la séquence SEQ ID n° 1 ;
 - b) la séquence SEQ ID n° 3 ;
 - 5 c) la séquence SEQ ID n° 5 ;
 - d) la séquence SEQ ID n° 7 ;
 - e) la séquence SEQ ID n° 9 ;
 - f) la séquence SEQ ID n° 11 ;
 - 10 g) la séquence SEQ ID n° 12 ;
 - h) la séquence SEQ ID n° 14 ;
 - i) la séquence SEQ ID n° 16 ;
 - j) la séquence SEQ ID n° 18 ;
 - k) les séquences d'acides nucléiques capables de s'hybrider spécifiquement à la séquence SEQ ID n° 1, SEQ ID n° 3, SEQ ID n° 5, SEQ ID n° 7, SEQ ID n° 9, SEQ ID n° 11, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14, SEQ ID n° 16 ou SEQ ID n° 18 ou à leurs séquences complémentaires, ou de s'hybrider spécifiquement à leurs séquences proximales.;
 - 15 et l) les séquences dérivées des séquences a), b), c), d), e), f), g), h), i), j) ou k) du fait de la dégénérescence du code génétique, de mutation, de délétion, d'insertion,
 - 20 d'un épissage alternatif ou d'une variabilité allélique.
8. Séquence nucléotidique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une séquence choisie parmi SEQ ID n° 5, SEQ ID n° 12, SEQ ID n° 14, SEQ ID n° 16 et SEQ ID n° 18 codant respectivement pour le polypeptide de séquences
- 25 SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 et SEQ ID n° 19.
9. Vecteur de clonage et/ou d'expression contenant une séquence d'acides nucléiques selon l'une quelconque des revendications 6 à 8.
- 30 10. Vecteur selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il s'agit du plasmide pSE1.
11. Cellule hôte transfectée par un vecteur selon la revendication 9 ou 10.
- 35 12. Cellule hôte transfectée selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'il s'agit de *E. coli* MC 1061.

13. Sonde nucléotidique ou amorce nucléotidique caractérisée en ce qu'elle s'hybride spécifiquement avec l'une quelconque des séquences selon les revendications 6 à 8 ou leurs séquences complémentaires ou les ARN messagers correspondants ou les gènes correspondants.
14. Sonde ou amorce selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comporte au moins 16 nucléotides.
15. Sonde ou amorce selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle comprend l'intégralité de la séquence du gène codant pour l'un des polypeptides de la revendication 1.
16. Sonde ou amorce nucléotidique choisie parmi les oligonucléotides suivants ou leurs complémentaires :
- SEQ ID n° 20 : GCG AGC TGC CCT CGG AG
SEQ ID n° 21 : GGT TCT GCA GGT GAC TCA G
SEQ ID n° 22 : GCC ATG CCT GTC TAC AAG
SEQ ID n° 23 : ACC AGC TGG TTG ACG GAG
SEQ ID n° 24 : GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG
SEQ ID n° 25 : GTG GAT CTC GGC CTC C
SEQ ID n° 26 : AGG CCG GCG TGG GGA AG
SEQ ID n° 27 : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G
SEQ ID n° 28 : GCG GCC ACG ACC GTG AC
SEQ ID n° 29 : GGC AGC TTG GGT CTC TGG
SEQ ID n° 30 : CTG TAC GTC GGT GAC CCC
SEQ ID n° 31 : TCA GTG GAT CTC GGC CTC
SEQ ID n° 32 : AGG GGA CGC AGC GAA ACC
SEQ ID n° 33 : CCA TCA GCT CCA GGC TCT C
SEQ ID n° 34 : CCA GGA CAG GCG CAG ATG
SEQ ID n° 35 : GAT GAG GTG GCT GGC TGG A
SEQ ID n° 36 : TGG TCA GGT TCT GCA GGT G
SEQ ID n° 37 : CAC CTA CTC CAG GGA TGC
SEQ ID n° 38 : AGG AAA ATA GAA GCG TCA GTC
SEQ ID n° 39 : CAG GCC CAC TTG CCT GCC
et SEQ ID n° 40 : CTG TCC CCA AGC TGA TGA G

17. Utilisation d'une séquence selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 pour la fabrication d'amorces oligonucléotidiques pour des réactions de séquençage ou d'amplification spécifique selon la technique de PCR ou toute variante de celle-ci.
18. Couple d'amorces nucléotidiques, caractérisé en ce qu'il comprend les amorces choisies parmi les séquences suivantes :
- a) amorce sens : GCG AGC TGC CCT CGG AG (SEQ ID n° 20)
amorce antisens : GGT TCT GCA GGT GAC TCA G (SEQ ID n° 21)
 - b) amorce sens : GCC ATG CCT GTC TAC AAG (SEQ ID n° 22)
amorce antisens : ACC AGC TGG TTG ACG GAG (SEQ ID n° 23)
 - c) amorce sens : GTC AAC CAG CTG GTG GGC CAG (SEQ ID n° 24)
amorce antisens : GTG GAT CTC GGC CTC C (SEQ ID n° 25)
 - d) amorce sens : AGG CCG GCG TGG GGA AG (SEQ ID n° 26)
amorce antisens : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G (SEQ ID n° 27)
 - e) amorce sens : GCG GCC ACG ACC GTG A (SEQ ID n° 28)
amorce antisens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (SEQ ID n° 29)
 - f) amorce sens : CTG TAC GTC GGT GAC CCC (SEQ ID n° 30)
amorce antisens : TCA GTG GAT CTC GGC CTC (SEQ ID n° 31)
 - g) amorce sens : AGG GGA CGC AGC GAA ACC (SEQ ID n° 32)
amorce antisens : GGC AGC TTG GGT CTC TGG (SEQ ID n° 29)
 - h) amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)
amorce antisens : CCA TCA GCT CCA GGC TCT C (SEQ ID n° 33)
 - i) amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)
amorce antisens : CCA GGA CAG GCG CAG ATG (SEQ ID n° 34)

- j) amorce sens : CCCCCCCCCCCCCCN (où N est égal à G, A ou T)
amorce antisens : CTT GGC GAT CTG GCA GTA G (SEQ ID n° 27)
- 5 k) amorce sens : CAC CTA CTC CAG GGA TGC (SEQ ID n° 37)
amorce antisens : AGG AAA ATA GAA GCG TCA GTC (SEQ ID n° 38)
- et l) amorce sens : CAG GCC CAC TTG CCT GCC (SEQ ID n° 39)
amorce antisens : CTG TCC CCA AGC TGA TGA G (SEQ ID n° 40).

10

19. Utilisation d'une séquence selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, utilisable en thérapie génique.

15

20. Utilisation d'une séquence selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, pour la réalisation de sondes ou d'amorces nucléotidiques de diagnostic, ou de séquences antisens utilisables en thérapie génique.

20

21. Utilisation d'amorces nucléotidiques selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 pour le séquençage.

25

22. Utilisation d'une sonde ou amorce selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, comme outil de diagnostic *in vitro* pour la détection, par des expériences d'hybridation, des séquences d'acides nucléiques codant pour un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans des échantillons biologiques, ou pour la mise en évidence de synthèses aberrantes ou d'anomalies génétiques.

30

23. Méthode de diagnostic *in vitro* pour la détection de synthèses aberrantes ou d'anomalies génétiques au niveau des séquences d'acides nucléiques codant pour un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend :

35

- la mise en contact d'une sonde nucléotidique selon l'une quelconque des revendications 13 à 16 avec un échantillon biologique dans des conditions permettant la formation d'un complexe d'hybridation entre ladite sonde et la susdite séquence nucléotidique, éventuellement après une étape préalable d'amplification de la susdite séquence nucléotidique ;

- la détection du complexe d'hybridation éventuellement formé ;
- éventuellement le séquençage de la séquence nucléotidique formant le complexe d'hybridation avec la sonde de l'invention.

- 5 24. Utilisation d'une séquence d'acides nucléiques selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, pour la production d'un polypeptide recombinant selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
- 10 25. Méthode de production d'une protéine recombinante SR-p70, caractérisée en ce que l'on cultive des cellules transfectées selon la revendication 10 ou 11 dans des conditions permettant l'expression d'un polypeptide recombinant de séquence SEQ ID n° 2, SEQ ID n° 4, SEQ ID n° 6, SEQ ID n° 8, SEQ ID n° 10, SEQ ID n° 13, SEQ ID n° 15, SEQ ID n° 17 ou SEQ ID n° 19 ou tout fragment ou dérivé biologiquement actif, et que l'on récupère ledit polypeptide recombinant.
- 15 26. Anticorps mono ou polyclonaux ou leurs fragments, anticorps chimériques ou immunoconjugués, caractérisés en ce qu'ils sont capables de reconnaître spécifiquement un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 20 27. Utilisation des anticorps selon la revendication précédente, pour la purification ou la détection d'un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans un échantillon biologique.
- 25 28. Procédé de diagnostic *in vitro* de pathologies corrélées à une expression ou une accumulation anormale de protéines SR-p70, notamment les phénomènes de cancérisation, à partir d'un prélèvement biologique, caractérisé en ce que l'on met en contact au moins un anticorps selon la revendication 25 avec ledit prélèvement biologique, dans des conditions permettant la formation éventuelle de complexes immunologiques spécifiques entre une protéine SR-p70 et le ou lesdits anticorps et en ce que l'on détecte les complexes immunologiques spécifiques éventuellement formés.
- 30 29. Kit pour le diagnostic *in vitro* d'une expression ou une accumulation anormale de protéines SR-p70 dans un prélèvement biologique et/ou pour la mesure du taux d'expression de celles-ci dans ledit prélèvement comprenant :
- 35

- au moins un anticorps selon la revendication 25, éventuellement fixé sur un support,
 - des moyens de révélation de la formation de complexes antigènes/anticorps spécifiques entre une protéine SR-p70 et ledit anticorps et/ou des moyens de quantification de ces complexes.
- 5
30. Méthode pour le diagnostic précoce de la formation des tumeurs caractérisée en ce que l'on met en évidence dans un échantillon de sérum prélevé chez un individu des auto-anticorps dirigés contre une protéine SR-p70 selon les étapes consistant à mettre en contact un échantillon de sérum prélevé chez un individu avec un polypeptide de l'invention, éventuellement fixé sur un support, dans des conditions permettant la formation de complexes immunologiques spécifiques entre ledit polypeptide et les auto-anticorps éventuellement présents dans l'échantillon de sérum, et en ce que l'on détecte les complexes immunologiques spécifiques éventuellement formés.
- 10
- 15
31. Méthode de détermination d'une variabilité allélique, d'une mutation, d'une délétion, d'une insertion, d'une perte d'hétérozygotie ou d'une anomalie génétique du gène SR-p70 caractérisée en ce qu'elle utilise au moins une séquence nucléotidique selon l'une quelconque des revendications 6 à 8.
- 20
32. Méthode de détermination d'une variabilité allélique du gène SR-p70 au niveau de la position -30 et -20 par rapport à l'ATG d'initiation de l'exon 2 pouvant être impliquée dans des pathologies et caractérisée en ce qu'elle comprend au moins:
- 25
- une étape au cours de laquelle on procède à l'amplification par PCR de l'exon 2 du gène SR-p70 portant la séquence cible à l'aide de couple d'amorces oligonucléotidiques selon l'une quelconque des revendications 6 à 8;
 - une étape au cours de laquelle on procède au traitement des produits amplifiés par un enzyme de restriction dont le site de coupure correspond à l'allèle recherché;
 - une étape au cours de laquelle on procède à la détection ou au dosage d'au moins l'un des produits de la réaction enzymatique.
- 30
33. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 35

34. Composition pharmaceutique selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle comprend un polypeptide selon la revendication 2.
- 5 35. Composition pharmaceutique contenant un inhibiteur ou un activateur de l'activité du SR-p70.
- 10 36. Composition pharmaceutique contenant un polypeptide dérivé d'un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce qu'il est un inhibiteur ou un activateur du SR-p70.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

1 / 36

1 TGCCTCCCCGCCCCGCGCACCCGCCCCGAGGCTGTGCTCCTGCGAAGGGG 50
1GGGGCTCCGGGG 12
51 ACGCAGCGAAGCCGGGGCCCCGCGCCAGGCCGGCGGGACGGACGCCGATG 100
13 ACACCTGGCGTCCGGGCTGGAAGCGTGCTTCCAAGACGGTGACACGCTT 62
101 CCCGGAGCTGCGACGGCTGCAGAGCGAGCTGCCCTCGGAGGCCGGTGTGA 150
63 CCCTGAGGATTGGCAGCCAGACTGCTTACGGGTAC...TGCCATGGAGG 109
151 GGAAGATGGCCCAGTCCACCACCACCTCCCCGATGGGGGACCCACGTTT 200
110 AGCCGCAGTCAGATCCCAGCATCGAGCCCCCTCTGAGTCAGGAAACATT 159
201 GAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACCAGACAGCACCTACTTCGACCTTCC 250
160 TCAGACCTATGGAACACTACTTCTGAAACAAC.GTTCTGTCCCCCTTGC 208
251 CCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGGTGGCACCAGGATTCCAGCA 300
209 CGTCCCAAGCGGTGGATGATTTGATGCTCTCTCCGGATGATCTTGACAA 258
301 TGGACGTCTTCCACCTAGAGGGCATGACCACATCTGTCTATGGCCAGTTC 350
259 TGG.....TTAACTGAAGACCCAGGTC 280
351 AATTGCTGAGCAGCACCATGGACCAGATGAGCAGCCGCGCTGCCTCGGC 400
281 CAGATGAAGCTC.....CCAGAATGTCAGAGGCTGCTCCCCACA 319
401 CAGCCCGTACACCCCGGAGCAGCCCGCCAGCGTGGCCACCCATTACCCCT 450
320 TGGCCCCACACCAGCAGCTCCTACACGGCGGCCCTGCACCAGCCCC. 368
451 ACGCAGACGCCAGCTCCACCTTCGACACCATGTGCCCCGCGCTGTCTATC 500
369CTCCTGGCCCCCTGTCTCTCTGTCT 393
501 CCCTCCAACACCGACTATCCCGGACCCCACTTCGAGGTCACTTTCCA 550
394 CCTTCCCAGAAAACCTACCACGGCAGCTACGGTTTCCGTCTGGGCTTCT 443
551 GCAGTCCAGCAGGCCAAGTCAGCCACCTGGACGTACTCCCCACTCTTGA 600
444 GCATTCTGGAACAGCCAAGTCTGTGACTTGACGTACTCCCCCTGACCTCA 493
601 AGAAACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTG 650
494 ACAAGATGTTTTGCCAGCTGGCCAAGACCTGCCCGTGCAGCTGTGGGTT 543
651 TCCGCCCCACCGCCCCCGGCGACCCCATCCGGGCCATGCCTGTCTACAA 700
544 GATTCCACACCCCCCGCGGAGCCCGGTCCGCGCATGGCCATCTACAA 593
701 GAAGGCGGAGCAGTGAACGACATCGTGAAGCGCTGCCCCAACCCAGAGC 750
594 GCAGTCACAGCACATGACTGAGGTCTGTGAGGCGCTGCCCCACCATGAGC 643
751 TCGGGAGGGACTTCAACGAAGGACAGTCTGCCCCAGCCAGCCACCTCATC 800
644 GCTGCTCAGACAGCGATGGA.....CTGGCCCCCTCTCAACATCTTATC 687
801 CGTGTGGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGACGACCCTGTACCCGG 850
688 CGAGTGAAGGAAATTTGCGTGTGGAGTATTCCGATGACAGAAACACTTT 737
851 CAGGCAGAGCGTCTGTGTCCTATGAGCCACCACAGGTGGGGACAGAAT 900
738 TCGACATAGTGTGGTGGTGCCTATGAGCCGCTGAGGTTGGCTCTGACT 787

FIG.1

2 / 36

901 TCACCACCATCCTGTACAACTTCATGTGTAACAGCAGCTGTGTGGGGGGC 950
788 GTACCACCATCCACTACAACTACATGTGTAACAGTTCTTCGTCATGGGCGGC 837
951 ATGAACCGACGGCCCATCCTCATCATCATCACCTGGAGACGCGGGATGG 1000
838 ATGAACCGGAGGGCCCATCCTCACAATTATCACACTGGAAGACTCCAGTGG 887
1001 GCAGGTGCTGGGCGCGCGTCTTCGAGGGCGCATCTGCGCCTGTCTCTG 1050
888 TAATCTACTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTGCGAGTTTGTGCCTGTCTCTG 937
1051 GCCGCGACCGAAAAGCCGATGAGGACCACTACCGGGAGCAGCAGGCCTTG 1100
938 GGAGAGACCGGCGCACAGAGGAAGAGAAATTTCG 971
1101 AATGAGAGCTCCGCCAAGAAGCGGGCTGCCAGCAAGCGGCCCTTCAAGCA 1150
972 CAAGAAAGGGGAGCCTTGCCACGAGCTGCCCCCTGGGAGCACTAAGCGAG 1021
1151 GAGTCCCCCTGCCGTCCCGCCCTGGGCCC .GGGTGTGAAGAAGCGGCGG 1199
1022 CACTGCCCAACAACACCAGCTCCTCTCCCCAGCCAAAGAAGAAACCACTG 1071
1200 CACGGAGACGAGGACACGTACTACCTGCAGGTGCGAGGCCGCGAGAACTT 1249
1072 GATGGAGAATATTTCACCCTTCAGATCCGCGGGCGTGAGCGCTT 1115
1250 CGAGATCCTGATGAAGCTGAAGGAGAGCCTGGAGCTGATGGAGTTGGTGC 1299
1116 CGAGATGTTCCGAGAGCTGAATGAGGCTTGGAAGTCAAGGA 1157
1300 CGCAGCCGCTGGTAGACTCCTATCGGCAGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGG 1349
1158 TGCCCCAGGCTGGGAAAGAGCCAGCGG .GGAGCAGGGCTCACTCCAGCCA 1205
1350 CCGAGTCACCTACAGCCCCCATCCTACGGGCGCGTCTCTCGCCCATGAA 1399
1206 CCTGAAGTCCAAGAAGGGGCAATCTACCTCCCGCCATAAAAAAATTCATGT 1255
1400 CAAGGTGCACGGGGGCGTGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACCAGCTGGTGG 1449
1256 TCAAGACAGAGGGGCGCTGACTCAGACTGACATTCTCAGCTTCTTG 1300
1450 GCCAGCCTCCCCCGCACAGCTCGGCAGCTACACCCAACCTGGGACCTGTG 1499
1301 TTCCCCCACTGAGCCTCCACCCCATCT .CTCCCTCCCCCTGCCATTTTG 1349
1500 GGCTCTGGGATGCTCAACAACCACGGCCACGCAGTGCCAGCCAACAGCGA 1549
1350 AGTTCTGGGTCTTTAAACCTTGCTTGCAATAGGTGTGTCTCAGAAGCAA 1399
1550 GATGACCAGCAGCCACGGCACCCAGTCCATGGTCTCGGGTCCCACTGCA 1599
1400 A 1400

FIG.1 cont.

3 / 36 .

```

1 MAQSTTTSPDGGTTFEHLWSSLEPDSTYFDLPQSSRGNNNEVVGGTDSSMD 50
1 .....MEEPQSDPSIEPPLS.....QETFSDLWKLLENNVLSPLPSQAVD 41
51 VFHLEGMTTSVMAQFNLLSSTMDQSSRAASAPYTPPEHAASVPTHSPYA 100
42 DLML...SPDDLAQWLTEDPGPDEAPRMSEAAPHMAPTPAAPTPA.APAP 87
101 QPSSTFDTMSPAPVIPSNTDYPGPHHFVTFQSSSTAKSATWTYSPLLKK 150
88 APSWPL.....SSSVPSQKTYHGSYGFRGLHSGTAKSVTCTYSPDLNK 132
151 LYCQIAKTCPIQIKVSAPPPPGTAIRAMPVYKKAHVTDIVKRCPNHEL 200
133 MFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGSRVRAMAIYKQSQHMTTEVVRRCPHHE.. 180
201 RDFNEGQSAPASHLIRVEGNLSQYVDDPVTGRQSVVVPYEPQVGTEFT 250
181 RCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYSDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCT 230
251 TILYNFMCNSSCVGGMNRRPILIIITLETGQVLGRRSFEGRICACPGR 300
231 TIHYNFMCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGR 280
301 DRKADEHYREQQALNESSAKNGAASKRAFQSPFAVPALGPGVKRRHG 350
281 DRRTTEENFRKKG..EPCHELPPGSTKRALPNNTSSSPQ.....PKJCKPL 323
351 DEDTYYLQVRGRENFEILMKLKESLELMELVPQPLVDSYRQQQQLLQRP 400
324 DGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPAGSRAHSSHLKSK 373
401 HLQPPSYGCVLSPMNKVHGGVKNLPSVNQLVGQPPPHSSAATPNLGPVGS 450
374 GQTSRHKKFMFKTEGPDSD..... 393

```

FIG. 2

4 / 36

1 TGCCTCCCCGCCCCGCGACCCGCCCCGAGGCCTGTGCTCCTGCGAAGGGG 50
1 TGCCTCCCCGCCCCGCGACCCGCCCCGAGGCCTGTGCTCCTGCGAAGGGG 50
51 ACGCAGCGAAGCCGGGGCCCGCGCCAGGCCGGCCGGGACGGACGCCGATG 100
51 ACGCAGCGAAGCCGGGGCCCGCGCCAGGCCGGCCGGGACGGACGCCGATG 100
101 CCCGGAGCTGCGACGGCTGCAGAGCGAGCTGCCCTCGGAGGCCGGTGTGA 150
101 CCCGGAGCTGCGACGGCTGCAGAGCGAGCTGCCCTCGGAGGCCGGTGTGA 150
151 GGAAGATGGCCAGTCCACCACCACCTCCCCCGATGGGGGACCACGTTT 200
151 GGAAGATGGCCAGTCCACCACCACCTCCCCCGATGGGGGACCACGTTT 200
201 GAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACCAGACAGCACCTACTTCGACCTTCC 250
201 GAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACCAGACAGCACCTACTTCGACCTTCC 250
251 CCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGTGGCACGGATTCCAGCA 300
251 CCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGTGGCACGGATTCCAGCA 300
301 TGGACGTCTTCCACCTAGAGGGCATGACCACATCTGTCTATGGCCAGTTC 350
301 TGGACGTCTTCCACCTAGAGGGCATGACCACATCTGTCTATGGCCAGTTC 350
351 AATTGTCTGAGCAGCACCATGGACCAGATGAGCAGCCGCGCTGCCTCGGC 400
351 AATTGTCTGAGCAGCACCATGGACCAGATGAGCAGCCGCGCTGCCTCGGC 400
401 CAGCCCGTACACCCCGGAGCAGCCGCCAGCGTGCCCAACCAATTCACCT 450
401 CAGCCCGTACACCCCGGAGCAGCCGCCAGCGTGCCCAACCAATTCACCT 450
451 ACGCACAGCCAGCTCCACCTTCGACACCATGTGCCCCGCGCTGTCTATC 500
451 ACGCACAGCCAGCTCCACCTTCGACACCATGTGCCCCGCGCTGTCTATC 500
501 CCCTCCAACACCGACTATCCCGGACCCCAACCACTTCGAGGTCACTTTCCA 550
501 CCCTCCAACACCGACTATCCCGGACCCCAACCACTTCGAGGTCACTTTCCA 550
551 GCAGTCCAGCACGGCCAAGTCAGCCACCTGGACGTACTCCCCACTCTTGA 600
551 GCAGTCCAGCACGGCCAAGTCAGCCACCTGGACGTACTCCCCACTCTTGA 600
601 AGAAACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTG 650
601 AGAAACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTG 650
651 TCCGCCCCACCGCCCCCGGGCACCGCCATCCGGGCCATGCCTGTCTACAA 700
651 TCCGCCCCACCGCCCCCGGGCACCGCCATCCGGGCCATGCCTGTCTACAA 700
701 GAAGGCGGAGCACGTGACCGACATCGTGAAGCGCTGCCCAACCAAGGAGC 750
701 GAAGGCGGAGCACGTGACCGACATCGTGAAGCGCTGCCCAACCAAGGAGC 750
751 TCGGGAGGGACTTCAACGAAGGACAGTCTGCCCCAGCCAGCCACCTCATC 800
751 TCGGGAGGGACTTCAACGAAGGACAGTCTGCCCCAGCCAGCCACCTCATC 800
801 CGTGTGGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGACGACCTGTCAACCGG 850
801 CGTGTGGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGACGACCTGTCAACCGG 850
851 CAGGCAGAGCGTCGTGGTGCCTATGAGCCACCACAGGTGGGGACAGAAT 900
851 CAGGCAGAGCGTCGTGGTGCCTATGAGCCACCACAGGTGGGGACAGAAT 900

FIG.3
cont.

5/36

901 TCACCACCATCCTGTACAACCTTCATGTGTAAACAGCAGCTGTGTGGGGGGC 950
901 TCACCACCATCCTGTACAACCTTCATGTGTAAACAGCAGCTGTGTGGGGGGC 950
951 ATGAACCGACGGCCCATCCTCATCATCATCACCTGGAGACGCGGGATGG 1000
951 ATGAACCGACGGCCCATCCTCATCATCATCACCTGGAGACGCGGGATGG 1000
1001 GCAGGTGCTGGGCCGCGGTCTTCGAGGGCCGCATCTGCGCCTGTCTCTG 1050
1001 GCAGGTGCTGGGCCGCGGTCTTCGAGGGCCGCATCTGCGCCTGTCTCTG 1050
1051 GCCGCGACCGAAAAGCCGATGAGGACCACTACCGGGAGCAGCAGGCCTTG 1100
1051 GCCGCGACCGAAAAGCCGATGAGGACCACTACCGGGAGCAGCAGGCCTTG 1100
1101 AATGAGAGCTCCGCCAAGAACGGGGCTGCCAGCAAGCGCGCCTTCAAGCA 1150
1101 AATGAGAGCTCCGCCAAGAACGGGGCTGCCAGCAAGCGCGCCTTCAAGCA 1150
1151 GAGTCCCCCTGCCGTCCCCGCCCTGGGGCCGGGTGTGAAGAAGCGGGCGGC 1200
1151 GAGTCCCCCTGCCGTCCCCGCCCTGGGGCCGGGTGTGAAGAAGCGGGCGGC 1200
1201 ACCGAGACGAGGACACGTACTACCTGCAGGTGCGAGGCCGCGAGAAGCTTC 1250
1201 ACCGAGACGAGGACACGTACTACCTGCAGGTGCGAGGCCGCGAGAAGCTTC 1250
1251 GAGATCCTGATGAAGCTGAAGGAGAGCCTGGAGCTGATGGAGTTGGTGCC 1300
1251 GAGATCCTGATGAAGCTGAAGGAGAGCCTGGAGCTGATGGAGTTGGTGCC 1300
1301 GCAGCCGCTGGTAGACTCCTATCGGCAGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGGC 1350
1301 GCAGCCGCTGGTAGACTCCTATCGGCAGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGGC 1350
1351 CGAGTCACCTACAGCCCCATCCTACGGGCCGGTCTCTCGCCCATGAAC 1400
1351 CGAGTCACCTACAGCCCCATCCTACGGGCCGGTCTCTCGCCCATGAAC 1400
1401 AAGGTGCACGGGGGCGTGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACCAGCTGGTGGG 1450
1401 AAGGTGCACGGGGGCGTGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACCAGCTGGTGGG 1450
1451 CCAGCCTCCCCCGCACAGCTCGGCAGCTACACCCAACCTGGGACCTGTGG 1500
1451 CCAGCCTCCCCCGCACAGCTCGGCAGCTACACCCAACCTGGGACCTGTGG 1500
1501 GCTCTGGGATGCTCAACAACACGGCCACGCAGTGCCAGCCAACAGCGAG 1550
1501 GCTCTGGGATGCTCAACAACACGGCCACGCAGTGCCAGCCAACAGCGAG 1550
1551 ATGACCAGCAGCCACGGCACCCAGTCCATGGTCTCGGGGTCCCACTGCAC 1600
1551 ATGACCAGCAGCCACGGCACCCAGTCCATGGTCTCGGGGTCCCACTGCAC 1600
1601 TCCGCCACCCCTTACCACGGCCGACCCAGCCTCGTCAAGTTTAAACAG 1650
1601 TCCGCCACCCCTTACCACGGCCGACCCAGCCTCGTCAAGTTTAAACAG 1650
1637
1701 AGCATTTACCACCTGCAGAACCTGACCATCGAGGACCTGGGGGCCCTGAA 1750
1638 AGGACCTGGGGGCCCTGAA 1656
1751 GATCCCCGAGCAGTATCGCATGACCATCTGGCGGGGCTGCAGGACCTGA 1800
.....

FIG.3
cont.

1657 GATCCCCGAGCAGTATCGCATGACCATCTGGCGGGGCTGCAGGACCTGA 1706
1801 AGCAGGGCCACGACTACGGCGCCGCGCGCAGCAGCTGCTCCGCTCCAGC 1850
1707 AGCAGGGCCACGACTACGGCGCCGCGCGCAGCAGCTGCTCCGCTCCAGC 1756
1851 AACGCGGCCGCCATTTCCATCGGGCGGCTCCGGGGAGCTGCAGCGCCAGCG 1900
1757 AACGCGGCCGCCATTTCCATCGGGCGGCTCCGGGGAGCTGCAGCGCCAGCG 1806
1901 GGTCATGGAGGCCGTGCACTTCCGCGTGCGCCACACCATCACCATCCCCA 1950
1807 GGTCATGGAGGCCGTGCACTTCCGCGTGCGCCACACCATCACCATCCCCA 1856
1951 ACCGCGGCCGCCCCGGCGCCGCGCCCGACGAGTGGGCGGACTTCGGCTTC 2000
1857 ACCGCGGCCGCCCCGGCGCCGCGCCCGACGAGTGGGCGGACTTCGGCTTC 1906
2001 GACCTGCCCCGACTGCAAGGCCCGCAAGCAGCCCCATCAAGGAGGAGTTCAC 2050
1907 GACCTGCCCCGACTGCAAGGCCCGCAAGCAGCCCCATCAAGGAGGAGTTCAC 1956
2051 GGAGGCCGAGATCCACTGAGGGGCCGGGCCAGCCAGAGCCTGTGCCACC 2100
1957 GGAGGCCGAGATCCACTGAGGGGCCGGGCCAGCCAGAGCCTGTGCCACC 2006
2101 GCCCAGAGACCCAGGCCGCTCGCTCTC 2128
2007 GCCCAGAGACCCAGGCCGCTCGCTCTC 2034

FIG. 3 cont.

1 TGCCCTCCCGCCCCGCGCACCCGCCCCGAGGCGCTGTGCTCCTGCGAAGGGGACGCGAGCGAA 60
61 GCCGGGGCCCCGCGCCAGGCGCGGCGGACGCGGATGCCCGGAGCTGCGACGGCTGC 120
121 AGAGCGAGCTGCCCTCGGAGGCGGCTGTGAGGAAGATGCCCCAGTCCACCACCACCTCCC 180
-10 M A Q S T T T S P 9
181 CCGATGGGGGACCCACGTTTGTAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACAGACAGCACCTACT 240
10 D G G T T F E H L W S S L E P D S T Y F 29
241 TCGACCTTCCCCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGGTGGCACGGATTCCAGCA 300
30 D L P Q S S R G N N E V V G G T D S S M 49
301 TGGACGTCTTCCACCTAGAGGGCATGACCACATCTGTCATGGCCCAAGTCAATTGTCTGA 360
50 D V F H L E G M T T S V M A Q F N L L S 69
361 GCAGCACCATGGACCAGATGAGCAGCCGCGCTGCCCTCGGCCAGCCGTACACCCCGGAGC 420
70 S T M D Q M S S R A A S A S P Y T P E H 89
421 ACGCCGCGCAGCGTGCCCAACCCATTACCCCTACGCACAGCCAGCTCCACCTTCGACACCA 480
90 A A S V P T H S P Y A Q P S S T F D T M 109
481 TGTGCGCCGCGCTGTCTATCCCTCCAAACCCGACTATCCCGGACCCACCACTTCGAGG 540
110 S P A P V I P S N T D Y P G P H H F E V 129
541 TCACTTTCAGCAGTCCAGCAGCGCCAAGTCAGCCACCTGGACGTAATCCCCACTCTTGA 600
130 T F Q Q S S T A K S A T W T Y S P L L K 149
601 AAAAACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTGTCCGCCCCAC 660
150 K L Y C Q I A K T C P I Q I K V S A P P 169
661 CGCCCCCGGCGACCGCCATCCGGGCGCATGCTGTCTACAAGAAGCGGAGCAGTGACCG 720
170 P P G T A I R A M P V Y K K A E H V T D 189
721 ACATCGTGAAGCGCTGCCCAACCCAGAGCTCGGGAGGGACTTCAACGAAGGACAGTCTC 780
190 I V K R C P N H E L G R D F N E G Q S A 209
781 CCCCAGCCAGCCACCTCATCCGTGTGGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGACGACC 840
210 P A S H L I R V E G N N L S Q Y V D D P 229
841 CTGTACCGGCGAGGACAGCGCTCGTGGTGCCTATGAGCCACCACAGGTGGGGACAGAAT 900
230 V T G R Q S V V V P Y E P P Q V G T E F 249
901 TCACCACCATCTGTACAACTTTCATGTGTAACAGCAGCTGTGTGGGGGCGATGAACCCGAC 960
250 T T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R 269
961 GGCCCCATCTCATCATCATCACCTGGAGACGCGGGATGGGCAGGTGCTGGGCGCGCGGT 1020
270 P I L I I I T L E T R D G Q V L G R R S 289
1021 CCTTCGAGGGCGCATCTGCGCCTGTCTCGGCCGCGACCGAAAAGCCGATGAGGACCACT 1080
290 F E G R I C A C P G R D R K A D E D H Y 309
1081 ACCGGGAGCAGCAGGCTTGAATGAGAGCTCCGCCAAGAAGCGGGCTGCCAGCAAGCGCG 1140
310 R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A 329
1141 CCTTCAAGCAGAGTCCCCCTGCCGTCCCCCGCCCTGGGCGCGGTGTGAAGAAGCGGCGGC 1200
330 F K Q S P P A V P A L G P G V K K R R H 349
1201 ACGGAGACGAGGACACGTACTACCTGCAGGTGCGAGGCGCGGAGAACTTCGAGATCCTGA 1260
350 G D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M 369
1261 TGAAGCTGAAGGAGAGCCTGGAGCTGATGGAGTTGGTGGCGCAGCCGCTGGTAGACTCTCT 1320
370 K L K E S L E L H E L V P Q P L V D S Y 389
1321 ATCGGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGGCGGAGTCACTACAGCCCCCATCTACGGGC 1380
390 R Q Q Q Q L L Q R P S H L Q P P S Y G P 409
1381 CGGTCTCTCGCCCATGAACAAGTGCCACGGGGCGTGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACC 1440
410 V L S P M N K V H G G V N K L P S V N Q 429
1441 AGCTGGTGGGCGAGCCTCCCCCGCACAGCTCGGCGAGTACACCAACCTGGGACCTGTGG 1500
430 L V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G 449
1501 GCTCTGGGATGCTCAACAACCCAGGCCACGAGTCCAGCCAACAGCGAGATGACCAGCA 1560
450 S G M L N N H G H A V P A N S E M T S S 469
1561 GCCACGGCACCCAGTCCATGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGCCACCCCTACCACG 1620
470 H G T Q S M V S G S H C T P P P P Y H A 489
1621 CCGACCCAGCCTCGTCACTTTTAAAGGATTGGGGTGTCCAACTGCATCGAGTATT 1680
490 D P S L V S F L T G L G C P N C I E Y F 509

FIG.4

8/36

1681 TCACGTCCCAGGGGTTACAGAGCATTTACCACCTGCAGAACCTGACCATCGAGGACCTGG 1740
510 T S Q G L Q S I Y H L Q N L T I E D L G 529
1741 GGGCCCTGAAGATCCCCGAGCAGTATCGCATGACCATCTGGCGGGGCTGCAGGACCTGA 1800
530 A L K I P E Q Y R M T I W R G L Q D L K 549
1801 AGCAGGGCCACGACTACGGCGCGCGCGCAGCAGCTGCTCCGCTCCAGCAAACGCGCGCG 1860
550 Q G H D Y G A A A Q Q L L R S S N A A A 569
1861 CCATTTCATCGGCGGCTCCGGGAGCTGCAGCGCCAGCGGGTCATGGAGGCGCTGCACT 1920
570 I S I G G S G E L Q R Q R V M E A V H F 589
1921 TCCGCGTGCGCCACACCATCACCATCCCCAACCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGGAGC 1980
590 R V R H T I T I P N R G G P G A G P D E 609
1981 AGTGGGCGGACTTCGGCTTCGACCTGCCCGACTGCAAGGCCCGCAAGCAGCCCATCAAGG 2040
610 W A D F G F D L P D C K A R K Q P I K E 629
2041 AGGAGTTTCALGGAGGCCGAGATCCACTGAGGGGCGGGCGCCAGCCAGAGCCTGTGCCACC 2100
630 E F T E A E I H * 649
2101 GCCCAGAGACCCAGGCGGCTCGCTCTCCTTCTGTGTCCAAAACCTGCCTCCGGAGGCAG 2160
2161 GGCTTCCAGGCTGTGCCCGGGAAAGGCAAGGTCCGGCCCATGCCCGGCACCTCACC GG 2220
2221 CCCCAGGAGAGGCCAGCCACCAAAGCGCCTGCGGACAGCCTGAGTCACCTGCAGAACCC 2280
2281 TTCTGGAGCTGCCCTAATGCTGGGCTTGCGGGGCGAGGGGCGGCCACTCTCAGCCCTGC 2340
2341 CACTGCCGGGCGTGCTCCATGGCAGGCGTGGGTGGGGACCGCAGTGTCTCAGCTCCGACCTC 2400
2401 CAGGCCTCATCCTAGAGACTCTGTCTATCTGCCGATCAAGCAAGGTCTTCCAGAGGAAAG 2460
2461 AATCCTCTTCGCTGGTGGACTGCCAAAAAGTATTTTGGGACATCTTTTGGTTCTGGAGAG 2520
2521 TGGTGAGCAGCCAAGCGACTGTGTCTGAAACACCGTGCATTTTCAGGGAATGTCCCTAAC 2580
2581 GGGCTGGGGACTCTCTCTGCTGGACTTGGGAGTGGCCTTTGCCCCAGCACACTGTATTTC 2640
2641 TGCGGGACCGCTCTCTCTGCTGCCCTAACCAACCACCAAAGTGTGTGCTGAAATTGGAGAAA 2700
2701 ACTGGGGAAGGCGCAACCCCTCCAGGTGCGGGAAGCATCTGGTACCGCCTCGGCCAGTG 2760
2761 CCCCTCAGCCTGGCCACAGTCACTCTCTCTGGGGAACCTGGGCAGAAAGGGACAGCCT 2820
2821 GTCCTTAGAGGACCGGAAATTGTCAATATTTGATAAAATGATACCCTTTTCTAC 2874

FIG. 4 cont.

9/36

1	TGCCTCCCCGCGCCGACCCGCCCCGAGGCTGTGCTCCTGCGAAGGGGACGCAGCGAA	60
61	GCCGGGGCCCCGCGCCAGGCCGCGCGGACGGACGCCGATGCCCGGAGCTGCCAGCGGCTGC	120
121	AGAGCGAGCTGCCCCCGGAGGCCGGTGTGAGGAAGATGGCCAGTCCACCACCACCTCCC	180
-10	M A Q S T T T S P	9
181	CCGATGGGGGACACCAGTTTGTAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACCAGACAGCACCTACT	240
10	D G G T T F E H L W S S L E P D S T Y F	29
241	TCGACCTTCCCCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGCTGGCACGGATTCCAGCA	300
30	D L P Q S S R G N N E V V G G T D S S H	49
301	TGGACGTCTTCCACCTAGAGGGCATGACCACATCTGTCTATGGCCAGTTCAATTTGCTGA	360
50	D V F H L E G M T T S V M A Q F N L L S	69
361	GCAGCACCATTGGACCAGATGAGCAGCCGCGCTGCTCGGCCAGCCGTACACCCCGGAGC	420
70	S T M D Q M S S R A A S A S P Y T P E H	89
421	ACGCCGCCAGCGTGGCCACCCTTACCCTACGCACAGCCAGCTCCACCTTCGACACCA	480
90	A A S V P T H S P Y A Q P S S T F D T M	109
481	TGTCGCCCCGCGCTGTATCCCTTCAACACCGACTATCCCGACCCACCACTTCGAGG	540
110	S P A P V I P S N T D Y P G P H H F E V	129
541	TCACCTTCCAGCAGTCCAGCAGCGGCAAGTACGCCACCTGGACGTACTCCCACTCTTGA	600
130	T F Q Q S T A K S A T W T Y S P L L K	149
601	AGAAACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCATCCAGATCAAGGTGTCCGCCCCAC	660
150	K L Y C Q I A K T C P I Q I K V S A P P	169
661	CGCCCCCGGCGACCCCATCCGGCCATGCGCTGTCTACAAGAAGGCGGAGCAGTGACCG	720
170	P P G T A I R A M P V Y K K A E H V T D	189
721	ACATCGTGAAGCGCTCCCCAACCAGAGCTCGGGAGGACTTCAACGAAGGACAGTCTG	780
190	I V K R C P N H E L G R D F N E G Q S A	209
781	CCCCAGCCAGCCACCTCATCCGTGTGGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGACGACC	840
210	P A S H L I R V E G N N L S Q Y V D D P	229
841	CTGTACCCGGCAGGAGCGTGTGTGCTTATGAGCCACCACAGGTGGGGACAGAAT	900
230	V T G R Q S V V V P Y E P P Q V G T E F	249
901	TCACCACCATCTGTACAACCTTATGTGTAACAGCAGCTGTGTGGGGGGCATGAACCGAC	960
250	T T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R	269
961	GGCCCATCTCATCATCATCACCCTGGAGACCGGGGATGGGCGAGTGTGGGCGCGCGT	1020
270	P I L I I T L E T R D G Q V L G R R S	289
1021	CCTTCGAGGGCCGCTATGCGCCTGTCTGGCCGCGACCGAAAGCCGATGAGGACCACT	1080
290	F E G R I C A C P G R D R K A D E D H Y	309
1081	ACCGGGAGCAGCAGGCCTTGAATGAGAGCTCCGCCAAGAAGCGGGCTGCCAGCAAGCGCG	1140
310	R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A	329
1141	CCTTCAAGCAGAGTCCCCCTGCGCTCCCGCCCTGGGCGCGGTGTGAAGAAGCGCGCGC	1200
330	F K Q S P P A V P A L G P G V K K R R H	349
1201	ACGGAGACGAGGACAGTACTACCTGCAGGTGCGAGGCGCGGAGAACTTCGAGATCCTGA	1260
350	G D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M	369
1261	TGAAGCTGAAGGAGAGCTTGGAGCTGATGGAGTGGTGCCGCGAGCCGCTGGTAGACTCCT	1320
370	K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y	389
1321	ATCGGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGCGCGAGTCACTACAGCCCCCATCTACGGGC	1380
390	R Q Q Q Q L L Q R P S H L Q P P S Y G P	409
1381	CGGTCTCTCGCCCATGAACAAGGTGCACGGGGCGTGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACC	1440
410	V L S P M N K V H G G V N K L P S V N Q	429
1441	AGCTGGTGGGCCAGCTCCCCCGCACAGCTCGGCAGCTACACCAACCTGGGACCTGTGG	1500
430	L V G Q P P P P H S S A A T P N L G P V G	449
1501	GCTCTGGGATGCTCAACAACCACGGCCACGAGTGCCAGCCAAACAGCGAGATGACCAGCA	1560
450	S G M L N N H G H A V P A N S E H T S S	469
1561	GCCACGGCACCCAGTCCATGGTCTCGGGGTCCCACTGCCTCCGCCACCCCTTACCAGC	1620
470	H G T C T S M V S G S H C T P P P P Y H A	489
1621	CCGACCCAGCTCGTCAGGACCTGGGGCCCTGAAGATCCCCGAGCAGTATCGCATGAC	1680
490	D P S L V R T W G P *	509
1681	CATCTGGCGGGGCTGCAGGACCTGAAGCAGGGCCACGACTACGGCGCGCGCGCGCAGCA	1740
1741	GCTGTCTCCGCTCCAGCAACGCGCGCGCATTTCCATCGCGCGCTCCGGGGAGCTGCAGCG	1800
1801	CCAGCGGGTCAAGAGGCGGTGCACTTCCGGGTGCGCCACACCATCACCATCCCCAACCG	1860
1861	CGGCGGCCCCGGCGCGCGCCCGACGAGTGGCGGACCTTCGGCTTCGACCTGCGCGACTG	1920
1921	CAAGGCCCGCAAGCAGCCATCAAGGAGGAGTTCACGGAGGCGGAGATCCACTGAGGGGC	1980
1981	CGGGCCAGCCAGAGCTGTGCCACCGCCAGAGACCCAGGCCGCTCGCTCTC	2034

FIG.5

10/36

1	GCGAGCTGCCCTCGGAGCGCGGTGGGGAAGATGGCCCAGTCCACCGCCACCTCCCCTG	60
-9	M A Q S T A T S P D	10
61	ATGGGGGACACCAGTTTGTAGCACCTCTGGAGCTCTCTGGAACCAGACAGCACCTACTTCG	120
11	G G T T F E H L W S S L E P D S T Y F D	30
121	ACCTTCCCCAGTCAAGCCGGGGGAATAATGAGGTGGTGGGCGGAACGGATTCCAGCATGG	180
31	L P Q S S R G N N E V V G G T D S S M D	50
181	ACGTCTTCCACCTGGAGGGCATGACTACATCTGTATGGCCCAGTTCAATCTGCTGAGCA	240
51	V F H L E G M T T S V M A Q F N L L S S	70
241	GCACCATGGACCAGATGAGCAGCCGCGCGGCCTCGGCCAGCCCCACACCCAGAGCACG	300
71	T M D Q M S S R A A S A S P Y T P E H A	90
301	CCGCCAGCGTGCCCAACCCACTCGCCCTACGCACAACCCAGCTCCACCTTCGACACCATGT	360
91	A S V P T H S P Y A Q P S S T F D T M S	110
361	CGCGGGCCCTGTATCCCCCTCAACACCGACTACCCCGGACCCACCACTTTGAGGTCA	420
111	P A P V I P S N T D Y P G P H H F E V T	130
421	CTTTCAGCAGTCCAGCACGGCCAAGTCAGCCACCTGGACGTACTCCCCGCTCTTGAAGA	480
131	F Q Q S S T A K S A T W T Y S P L L K K	150
481	AACTCTACTGCCAGATCGCCAAGACATGCCCCATCCAGATCAAGGTGTCCACCCCGCCAC	540
151	L Y C Q I A K T C P I Q I K V S T P P P	170
541	CCCCAGGCACTGCCATCCGGGGCATGCCTGTTTACAAGAAAGCGGAGCACGTGACCGACG	600
171	P G T A I R A M P V Y K K A E H V T D V	190
601	TCGTGAAACGCTGCCCCAACCACGAGCTCGGGAGGGACTTCAACGAAGGACAGTCTGCTC	660
191	V K R C P N H E L G R D F N E G Q S A P	210
661	CAGCCAGCCACCTCATCCGCGTGAAGGCAATAATCTCTCGCAGTATGTGGATGACCCCTG	720
211	A S H L I R V E G N N L S Q Y V D D P V	230
721	TCACCGGAGGACAGCGTGTGGTGCCTATGAGCCACCACAGGTGGGGACGGAATTCA	780
231	T G R Q S V V V P Y E P P Q V G T E F T	250
781	CCACCATCCTGTACAACCTTCATGTGTAACGAGCTGTGTAGGGGGCATGAACCGGCGGC	840
251	T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P	270
841	CCATCCTCATCATCATCACCTGGAGATGCGGGATGGGCAGGTGCTGGGCGCGCGGTCTCT	900
271	I L I I I T L E M R D G Q V L G R R S F	290
901	TTGAGGGCCGCATCTGCGCCTGTCTGGCCGCGACCGAAAAGCTGATGAGGACCACTACC	960
291	E G R I C A C P G R D R K A D E D H Y R	310
961	GGGAGCAGCAGGCCCTGAACGAGAGCTCCGCCAAGAACGGGGCCGCCAGCAAGCGTGCCT	1020
311	E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F	330
1021	TCAAGCAGAGCCCCCTGCCGTCCCCGCCCTTGGTGCCGGTGTGAAGAAGCGGCGGCATG	1080
331	K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G	350
1081	GAGACGAGGACACGTACTACCTTCAGGTGCGAGGCGGGGAGAACTTTGAGATCCTGATGA	1140
351	D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K	370
1141	AGCTGAAAGAGCCTGGAGCTGATGGAGTTGGTGCCGAGCCACTGGTGGACTCCTATC	1200
371	L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R	390
1201	GGCAGCAGCAGCAGCTCCTACAGAGGCGGAGTCACCTACAGCCCCCGTCTACGGGCGCGG	1260
391	Q Q Q Q L L Q R P S H L Q P P S Y G P V	410
1261	TCCTCTCGCCCATGAACAAGGTGCACGGGGGCATGAACAAGCTGCCCTCCGTCAACCAGC	1320
411	L S P M N K V H G G M N K L P S V N Q L	430
1321	TGGTGGGGCCACCTCCCCCGCACAGTTCCGGCAGCTACACCCAACCTGGGGCCCGTGGGCC	1380
431	V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G P	450
1381	CCGGGATGCTCAACAACCATGGCCACGAGTGCCAGCCAACGGCGAGATGAGCAGCAGCC	1440
451	G M L N N H G H A V P A N G E M S S S H	470

FIG.6

11 / 36

1441	ACAGCGCCAGTCCATGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGCCACCCCTACCACGCCG	1500
471	S A Q S M V S G S H C T P P P P Y H A D	490
1501	ACCCAGCCTCGTCAGTTTTTTAACAGGATTGGGGTGTCCAACTGCATCGAGTATTCA	1560
491	P S L V S F L T G L G C P N C I E Y F T	510
1561	CCTCCCAAGGGTTACAGAGCATTTACCACCTGCAGAACCTGACCATTGAGGACCTGGGGG	1620
511	S Q G L Q S I Y H L Q N L T I E D L G A	530
1621	CCCTGAAGATCCCCGAGCAGTACCGCATGACCATCTGGCGGGGCTGCAGGACCTGAAGC	1680
531	L K I P E Q Y R M T I W R G L Q D L K Q	550
1681	AGGGCCACGACTACAGCACCGCGCAGCAGCTGCTCCGCTCTAGCAACGCGGCCACCATCT	1740
551	G H D Y S T A Q Q L L R S S N A A T I S	570
1741	CCATCGGCGGCTCAGGGGAAGTGCAGCGCCAGCGGGTCATGGAGGCCGTGCACTTCCGCG	1800
571	I G G S G E L Q R Q R V M E A V H F R V	590
1801	TGCGCCACACCATCACCATCCCCAACCGCGCGGCGCCAGGCGGCGGCCCTGACGAGTGGG	1860
591	R H T I T I P N R G G P G G G P D E W A	610
1861	CGGACTTCGGCTTCGACCTGCCCCACTGCAAGGCCCCGCAAGCAGCCCATCAAGGAGGAGT	1920
611	D F G F D L P D C K A R K Q P I K E E F	630
1921	TCACGGAGGCCGAGATCCACTGAGGGCCTCGCCTGGCTGCAGCCTGCGCCACCGCCCAGA	1980
631	T E A E I H *	650
1981	GACCCAAGCTGCCTCCCCCTCTCCTTCCTGTGTGTCCAAAAGTGCCTCAGGAGGCAGGACC	2040
2041	TTCGGGCTGTGCCCCGGGAAAGGCAAGGTCCGGCCCATCCCAGGCACCTCACAGGCCCC	2100
2101	AGGAAAGGCCCAGCCACCGAAGCCGCCTGTGGACAGCCTGAGTCACCTGCAGAACC	2156

FIG. 6 cont.

12/36

1	TGATCTCCCTGTGGCCTGCAGGGGACTGAGCCAGGGAGTAGATGCCCTGAGACCCCAAGG	60
61	GACACCCAAGGAAACCTTGCTGGCTTTGAGAAAGGGATCGTCTCTCTCTGCCCCAAGAGA	120
121	AGCATGTGTATGGGCCCTGTGTATGAATCCTTGGGGCAGGCCAGTTCAATTTGCTCAGC	180
0	M C M G P V Y E S L G Q A Q P N L L S	19
181	AGTGCCATGGACAGATGGGCAGCCGTGCGGCCCCCGGCGAGCCCTACACCCCGGAGCAC	240
20	S A M D Q M G S R A A P A S P Y T P E H	39
241	GCCGCCAGCGCGCCCACTCGCCCTACGCGCAGCCAGCTCCACCTTCGACACCATG	300
40	A A S A P T H S P Y A Q P S S T F D T M	59
301	TCTCCGGCGCCTGTCTATCCCTTCCAATACCGACTACCCCGGCCCCCAGCTTCGAGGTC	360
60	S P A P V I P S N T D Y P G P H H F E V	79
361	ACCTTCCAGCAGTCGAGCACTGCCAAGTCGGCCACCTGGACATACTCCCACTCTTGAAG	420
80	T F Q Q S S T A K S A T W T Y S P L L K	99
421	AAGTTGTACTGTCTAGATTGCTAAGACATGCCCATCCAGATCAAAGTGTCCACACCACCA	480
100	K L Y C Q I A K T C P I Q I K V S T P P	119
481	CCCCCGGCGCAGGCCATCCGGCCATGCGTGTCTACAAGAAGGCAGAGCATGTGACCGAC	540
120	P P G T A I R A M P V Y K K A E H V T D	139
541	ATTGTTAAGCGCTGCCCCAACACGAGCTTGAAGGGGACTTCAATGAAGGACAGTCTGCC	600
140	I V K R C P N H E L G R D F N E G Q S A	159
601	CGGGTAGCCACCTCATCCGTGTAGAAGGCAACACCTCGCCAGTACGTGGATGACCCCT	660
160	P A S H L I R V E G N N L A Q Y V D D P	179
661	GTCACCGGAAGGCAGAGTGTGGTGTGCGGTATGAACCCCAAGTGGGGAACAGAAATT	720
180	V T G R Q S V V V P Y E P P Q V G T E F	199
721	ACCACCATCCTGTACAATTCATGTGTAAACAGCAGCTGTGTGGGGGCATGAATCGGAGG	780
200	T T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R	219
781	CCCATCCTTGTCTATCATCACCTGGAGACCCGGGATGGACAGGTCTGGGCCGCGGTCT	840
220	P I L V I I T L E T R D G Q V L G R R S	239
841	TTGAGGGTCGATCTGTGCGCTGCTGCGCGTACCGCAAAGCTGTGAAGACCATTAC	900
240	F E G R I C A C P G R D R K A D E D H Y	259
901	CGGGAGCAACAGGCTCTGAATGAAAGTACCACCAAAAAATGGAGCTGCCAGCAACCGTGCA	960
260	R E Q Q A L N E S T T K N G A A S K R A	279
961	TTCAAGCAGAGCCCCCTGCCATCCTGCCCTGGGTACCAACGTGAAGAAGAGAGCCAC	1020
280	F K Q S P P A I P A L G T N V K K R R H	299
1021	GGGGAGCAGGACATGTTCTACATGCACGTGCGAGGCCGGGAGAACTTTGAGATCTTGATG	1080
300	G D E D M F Y M H V R G R E N F E I L M	319
1081	AAAGTCAAGGAGAGCCTAGAACTGAGCTGTGCCCCAGCCTTTGGTTGACTCTCTAT	1140
320	K V K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y	339
1141	CGACAGCAGCAGCAGCAGCAGCTCTACAGAGGCCGAGTACCTGCAGCTCCATCTCTAT	1200
340	R Q Q Q Q Q Q Q L L Q R P S H L Q P P S Y	359
1201	GGGCGCGTGTCTCTCCCAATGAACAAGGTACACGGTGGTGTCAACAACTGCCCTCCGTC	1260
360	G P V L S P M N K V H G G V N K L P S V	379
1261	AACCAGCTGGTGGGCCAGCCTCCCCCGCACAGCTCAGCAGCTGGGCCCAACCTGGGGCCC	1320
380	N Q L V G Q P P P H S S A A G P N L G P	399
1321	ATGGGCTCCGGGATGTCTCAACAGCCACGGCCACAGCATGCCGGCCAATGGTGAGATGAAT	1380
400	M G S G M L N S H G H S M P A N G E M N	419
1381	GGAGGCCACAGCTCCAGACCATGGTTTCGGGATCCCACTGCAACCCGCCACCCCTAT	1440
420	G G H S S Q T M V S G S H C T P P P P Y	439
1441	CATGCAAGACCCAGCCTCGTCAGTTTTTTGACAGGGTGGGGTGTCCAACTGCATCGAG	1500
440	H A D P S L V S F L T G L G C P N C I E	459
1501	TGCTTCACTTCCCAAGGGTTCAGAGCATCTACCACCTGCAGAACCTTACCATCGAGGAC	1560
460	C F T S Q G L Q S I Y H L Q N L T I E D	479
1561	CTTGGGGCTCTGAAGTCCCTGACCAGTACCGTATGACCATCTGCAGGGGCTACAGGAC	1620
480	L G A L K V P D Q Y R M T I W R G L Q D	499
1621	CTGAAGCAGAGCCATGACTGCGGCCAGCAACTGCTACGCTCCAGCAGCAACCGGGCCACC	1680
500	L K Q S H D C G Q Q L L R S S S N A A T	519
1681	ATCTCCATCGGCGGCTCTGGCGAGCTGCAGCGGCGGGTTCATGGAAGCGGTGCAATTTC	1740
520	I S I G G S G E L Q R Q R V M E A V H F	539
1741	CGTGTGCGCCACCATCACAATCCCCAACCGTGGAGGCGCAGGTGCGGTGACAGGTCCTC	1800
540	R V R H T I T I P N R G G A G A V T G P	559
1801	GACGAGTGGCGGACTTTGGCTTTGACCTGCCTGACTGCAAGTCCCGTAAGCAGCCCATC	1860
560	D E W A D F G F D L P D C K S R K Q P I	579
1861	AAAGAGGAGTTCACAGAGACAGAGCCACTGAGGAACGTACCTTCTCTCTCTCTCTCTC	1920
580	K E E F T E T E S H	599
1921	CTCTGTGAGAACTGCTCTTGAAGTGGGACCTGTTGGCTGTGCCCCAGAAACAGCAA	1980
1981	GGACCTTCTGCCGGATGCCATTCCTGAAGGGAAGTCGCTCATGAACCTAACTCCCTCTTGG	2040

FIG.7

13/36

```
1 TGGTCCCGCTTCGACCAAGACTCCGGCTACCAGCTTGGCGGCCCCCGGGAGGAGGAGACC 60
61 CCGCTGGGGCTAGCTGGGCGACGCGGCCAAGCGGCGGGGGAAGGAGGCGGGAGGAGCG 120
121 GGGCCCGAGACCCCGACTCGGGCAGAGCCAGCTGGGGAGGCGGGGCGCGCTGGGAGCCA 180
181 GGGGCCCCGGGTGGCCGGCCCTCCTCCGCCACGGCTGAGTCCCGCGCTGCCTTCCCGCG 240
241 GTCCGCCAAGAAAGGCGCTAAGCCTGCGGCAGTCCCTCGCCGCGCCCTCCCTGCTCCGC 300
301 ACCCTTATAACCCGCGCTCCCGCATCCAGGCGAGGAGGCAACGCTGCAGCCAGCCCTCG 360
361 CCGACGCCGACGCCCGGCCGGAGCAGAATGAGCGGCAGCGTTGGGGAGATGGCCAGAC 420
-8 M S G S V G E H A Q T 11
421 CTCTTCTTCTCCTCCTCCACCTTCGAGCACCTGTGGAGTTCTCTAGAGCCAGACAGCAC 480
12 S S S S S S T F E H L W S S L E P D S T 31
481 CTACTTTGACCTCCCCAGCCCAGCCAAGGACTAGCGAGGCATCAGGCAGCGAGGAGTC 540
32 Y F D L P Q P S Q G T S E A S G S E E S 51
541 CAACATGGATGTCTTCCACCTGCAAGGCATGGCCCAGTTCAATTTGCTCAGCAGTGCCAT 600
52 N M D V F H L Q G M A Q F N L L S S A M 71
601 GGACCAGATGGGCAGCCGTGCGGCCCCGGCGAGCCCTACACCCCGGAGCACGCCGCCAG 660
72 D Q M G S R A A P A S P Y T P E H A A S 91
661 CGCGCCACCCACTCGCCCTACGCGCAGCCAGCTCCACCTTCGACACCATGTCTCCGGC 720
92 A P T H S P Y A Q P S S T F D T M S P A 111
721 GCCTGTCATCCCTTCCAATACCGACTACCCCGGCCCCC 758
112 P V I P S N T D Y P G P 123
```

FIG. 8

14/36

```

- Name: sr-p70a-cos3      Len:   650  Check: 9661  Weight: 1.00
- Name: sr-p70b-cos3      Len:   650  Check: 3605  Weight: 1.00
- Name: sr-p70-ht29       Len:   650  Check:    85  Weight: 1.00
- Name: sr-p70c-att20     Len:   650  Check: 4072  Weight: 1.00
- Name: sr-p70a-att20     Len:   650  Check: 4204  Weight: 1.00

-
- //
-
- 1                                     50
- sr-p70a-cos3      .....MAQ STTTSPDGGT TFEHLWSSLE PDSTYFDLPQ SSRGNNEVVG
- sr-p70b-cos3      .....MAQ STTTSPDGGT TFEHLWSSLE PDSTYFDLPQ SSRGNNEVVG
- sr-p70-ht29       .....MAQ STATSPDGGT TFEHLWSSLE PDSTYFDLPQ SSRGNNEVVG
- sr-p70c-att20     .....
- sr-p70a-att20     MSGSVGEMAQ ...TSSSSSS TFEHLWSSLE PDSTYFDLPQ PSQGTSEASG
-
- 51                                     100
- sr-p70a-cos3      GTDSSMD.VF HLEGMTTSVM AQFNLLSSTM DQMSSRAASA SPYTPEHAAS
- sr-p70b-cos3      GTDSSMD.VF HLEGMTTSVM AQFNLLSSTM DQMSSRAASA SPYTPEHAAS
- sr-p70-ht29       GTDSSMD.VF HLEGMTTSVM AQFNLLSSTM DQMSSRAASA SPYTPEHAAS
- sr-p70c-att20     ...MCMGPVY ..ESLG...Q AQFNLLSSAM DQMGSRAAPA SPYTPEHAAS
- sr-p70a-att20     SEESNMD.VF HLQGM..... AQFNLLSSAM DQMGSRAAPA SPYTPEHAAS
-
- 101                                    150
- sr-p70a-cos3      VPTHSPYAQP SSTFDTMSPA PVIPSNTDYP GPHHFEVTFQ QSSTAKSATW
- sr-p70b-cos3      VPTHSPYAQP SSTFDTMSPA PVIPSNTDYP GPHHFEVTFQ QSSTAKSATW
- sr-p70-ht29       VPTHSPYAQP SSTFDTMSPA PVIPSNTDYP GPHHFEVTFQ QSSTAKSATW
- sr-p70c-att20     APTHSPYAQP SSTFDTMSPA PVIPSNTDYP GPHHFEVTFQ QSSTAKSATW
- sr-p70a-att20     APTHSPYAQP SSTFDTMSPA PVIPSNTDYP GP.....
-
- 151                                    200
- sr-p70a-cos3      TYSPLLKKLY CQIAKTCPIQ IKVSAPPPPG TAIRAMPVYK KAEHVTDIVK
- sr-p70b-cos3      TYSPLLKKLY CQIAKTCPIQ IKVSAPPPPG TAIRAMPVYK KAEHVTDIVK
- sr-p70-ht29       TYSPLLKKLY CQIAKTCPIQ IKVSTPPPPG TAIRAMPVYK KAEHVTDIVK
- sr-p70c-att20     TYSPLLKKLY CQIAKTCPIQ IKVSTPPPPG TAIRAMPVYK KAEHVTDIVK
- sr-p70a-att20     .....
-
- 201                                    250
- sr-p70a-cos3      RCPNHLEGRD FNEGQSAPAS HLIRVEGNL SQYVDDPVTG RQSVVVPYEP
- sr-p70b-cos3      RCPNHLEGRD FNEGQSAPAS HLIRVEGNL SQYVDDPVTG RQSVVVPYEP
- sr-p70-ht29       RCPNHLEGRD FNEGQSAPAS HLIRVEGNL SQYVDDPVTG RQSVVVPYEP
- sr-p70c-att20     RCPNHLEGRD FNEGQSAPAS HLIRVEGNL AQYVDDPVTG RQSVVVPYEP
- sr-p70a-att20     .....
-
- 251                                    300
- sr-p70a-cos3      PQVGTEFTTI LYNFMCNSSC VGGMNRRLPIL IIITLETRDG QVLGRRSFEG
- sr-p70b-cos3      PQVGTEFTTI LYNFMCNSSC VGGMNRRLPIL IIITLETRDG QVLGRRSFEG
- sr-p70-ht29       PQVGTEFTTI LYNFMCNSSC VGGMNRRLPIL IIITLETRDG QVLGRRSFEG
- sr-p70c-att20     PQVGTEFTTI LYNFMCNSSC VGGMNRRLPIL VIITLETRDG QVLGRRSFEG
- sr-p70a-att20     .....
-
- 301                                    350
- sr-p70a-cos3      RICACPGRDR KADEDHYREQ QALNESSAKN GAASKRAFKQ SPPAVPALGP
- sr-p70b-cos3      RICACPGRDR KADEDHYREQ QALNESSAKN GAASKRAFKQ SPPAVPALGP
- sr-p70-ht29       RICACPGRDR KADEDHYREQ QALNESSAKN GAASKRAFKQ SPPAVPALGA
- sr-p70c-att20     RICACPGRDR KADEDHYREQ QALNESTTKN GAASKRAFKQ SPPAIPALGT
- sr-p70a-att20     .....

```

...

FIG. 9

15/36

```

-                                     351                                     400
- sr-p70a-cos3 GVKKRRHGDE DTYYLQVRGR ENFEILMKLK ESLELMELVP QPLVDSYR..
- sr-p70b-cos3 GVKKRRHGDE DTYYLQVRGR ENFEILMKLK ESLELMELVP QPLVDSYR..
- sr-p70-ht29 GVKKRRHGDE DTYYLQVRGR ENFEILMKLK ESLELMELVP QPLVDSYR..
- sr-p70c-att20 NVKKRRHGDE DMFYMHVRGR ENFEILMKVK ESLELMELVP QPLVDSYRQQ
- sr-p70a-att20 .....

-                                     401                                     450
- sr-p70a-cos3 QQQQLLQRPS HLQPPSYGPV LSPMNKVHGG VNKLPSVNQL VGQPPPHSSA
- sr-p70b-cos3 QQQQLLQRPS HLQPPSYGPV LSPMNKVHGG VNKLPSVNQL VGQPPPHSSA
- sr-p70-ht29 QQQQLLQRPS HLQPPSYGPV LSPMNKVHGG MNKLPSVNQL VGQPPPHSSA
- sr-p70c-att20 QQQQLLQRPS HLQPPSYGPV LSPMNKVHGG VNKLPSVNQL VGQPPPHSSA
- sr-p70a-att20 .....

-                                     451                                     500
- sr-p70a-cos3 ATPNLGPVGS GMLNNHGHAV PANSEMTSSH GTQSMVSGSH CTPPPPYHAD
- sr-p70b-cos3 ATPNLGPVGS GMLNNHGHAV PANSEMTSSH GTQSMVSGSH CTPPPPYHAD
- sr-p70-ht29 ATPNLGPVGP GMLNNHGHAV PANGEMSSSH SAQSMVSGSH CTPPPPYHAD
- sr-p70c-att20 AGPNLGPMGS GMLNSHGHSN PANGEMNGGH SSQTMVSGSH CTPPPPYHAD
- sr-p70a-att20 .....

-                                     501                                     550
- sr-p70a-cos3 PSLVSFLTGL GCPNCIEYFT SQGLQSIYHL QNLTIEDLGA LKIQEQYRMT
- sr-p70b-cos3 PSLVR..T.W G.P.....
- sr-p70-ht29 PSLVSFLTGL GCPNCIEYFT SQGLQSIYHL QNLTIEDLGA LKIQEQYRMT
- sr-p70c-att20 PSLVSFLTGL GCPNCIECFT SQGLQSIYHL QNLTIEDLGA LKVPDQYRMT
- sr-p70a-att20 .....

-                                     551                                     600
- sr-p70a-cos3 IWRGLQDLKQ GHDYGAAAQQ LLR.SSNAAA ISIGGSGELQ RQRVMEAVHF
- sr-p70b-cos3 .....
- sr-p70-ht29 IWRGLQDLKQ GHDYS.TAQQ LLR.SSNAAT ISIGGSGELQ RQRVMEAVHF
- sr-p70c-att20 IWRGLQDLKQ SHDCG...QQ LLRSSSNAAT ISIGGSGELQ RQRVMEAVHF
- sr-p70a-att20 .....

-                                     601                                     650
- sr-p70a-cos3 RVRHTITIPN RGGPGA..GP DEWADFGFDL PDCKARKQPI KEEFTEAEIH
- sr-p70b-cos3 .....
- sr-p70-ht29 RVRHTITIPN RGGPGG..GP DEWADFGFDL PDCKARKQPI KEEFTEAEIH
- sr-p70c-att20 RVRHTITIPN RGGAGAVTGP DEWADFGFDL PDCKSRKQPI KEEFTETESH
- sr-p70a-att20 .....

```

FIG.9 cont.

- 16/36

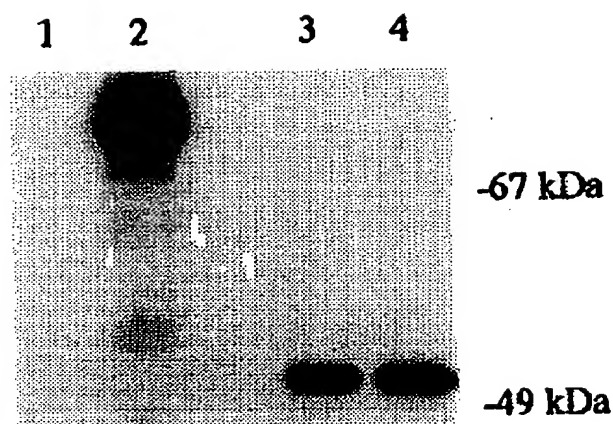


FIG.10a

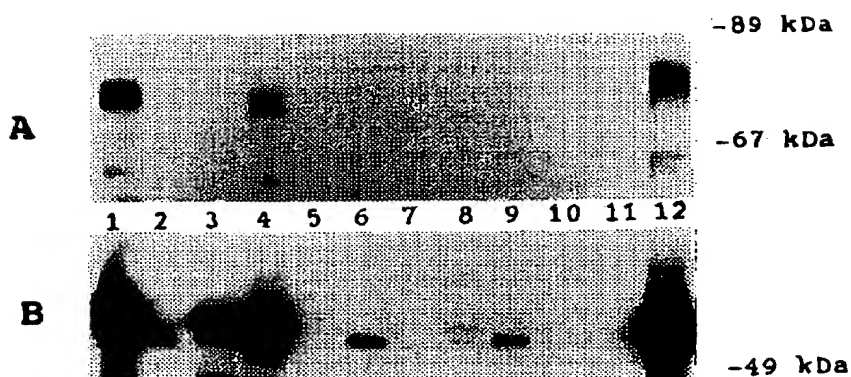


FIG.10b

FEUILLE DE REMPLACEMENT (PAGE 26)

17/36

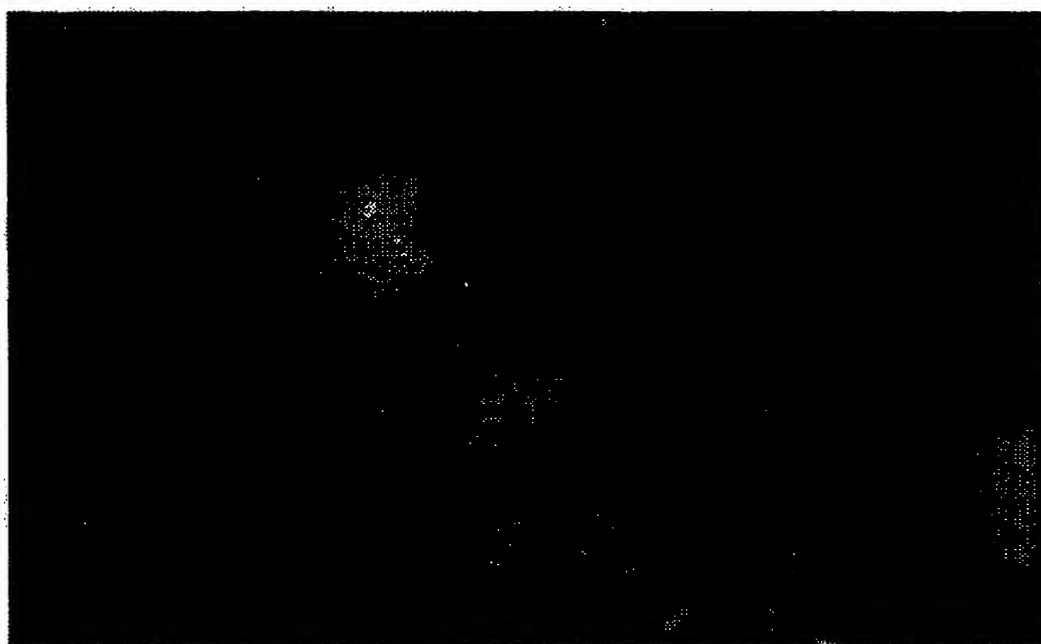


FIG.11

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

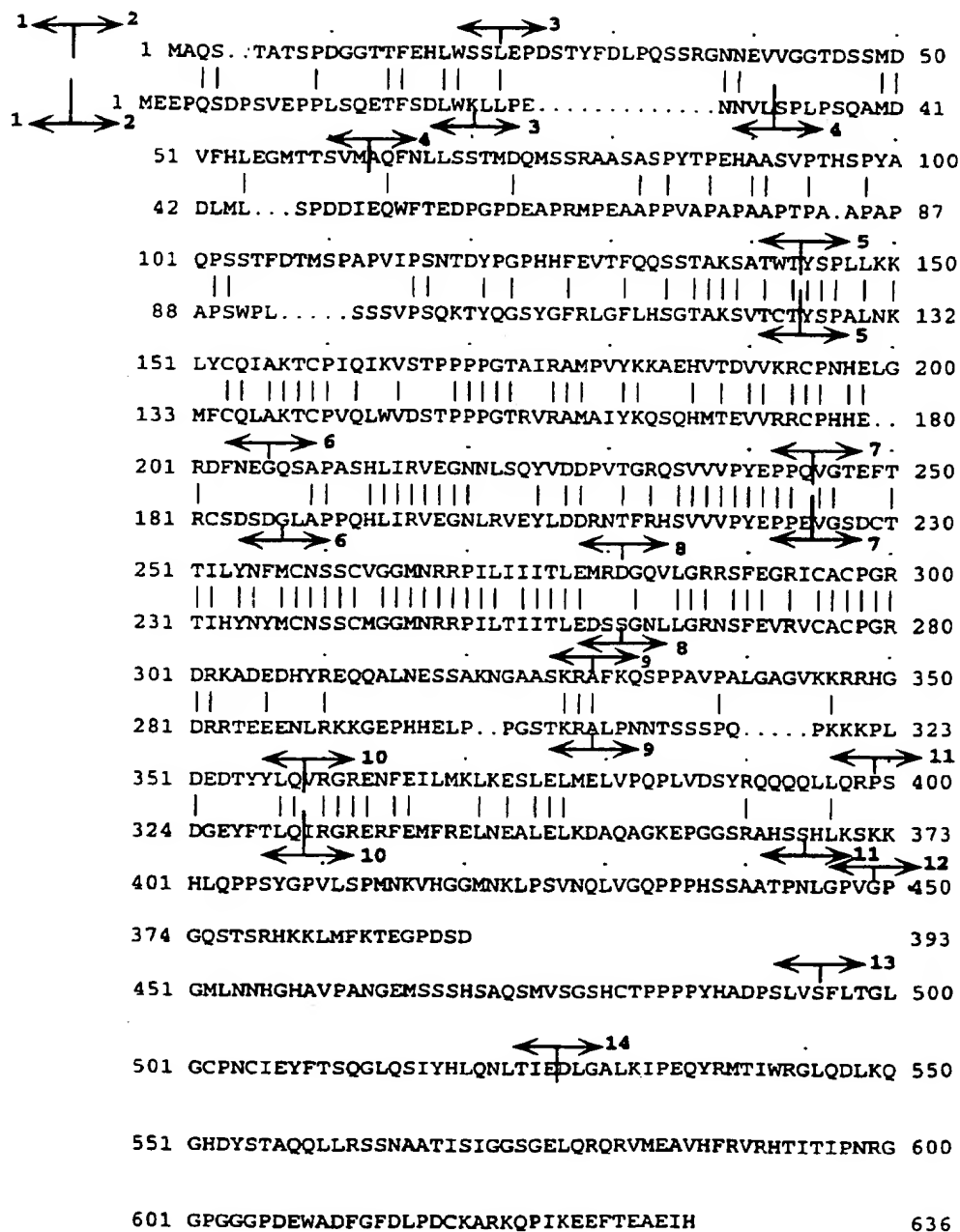
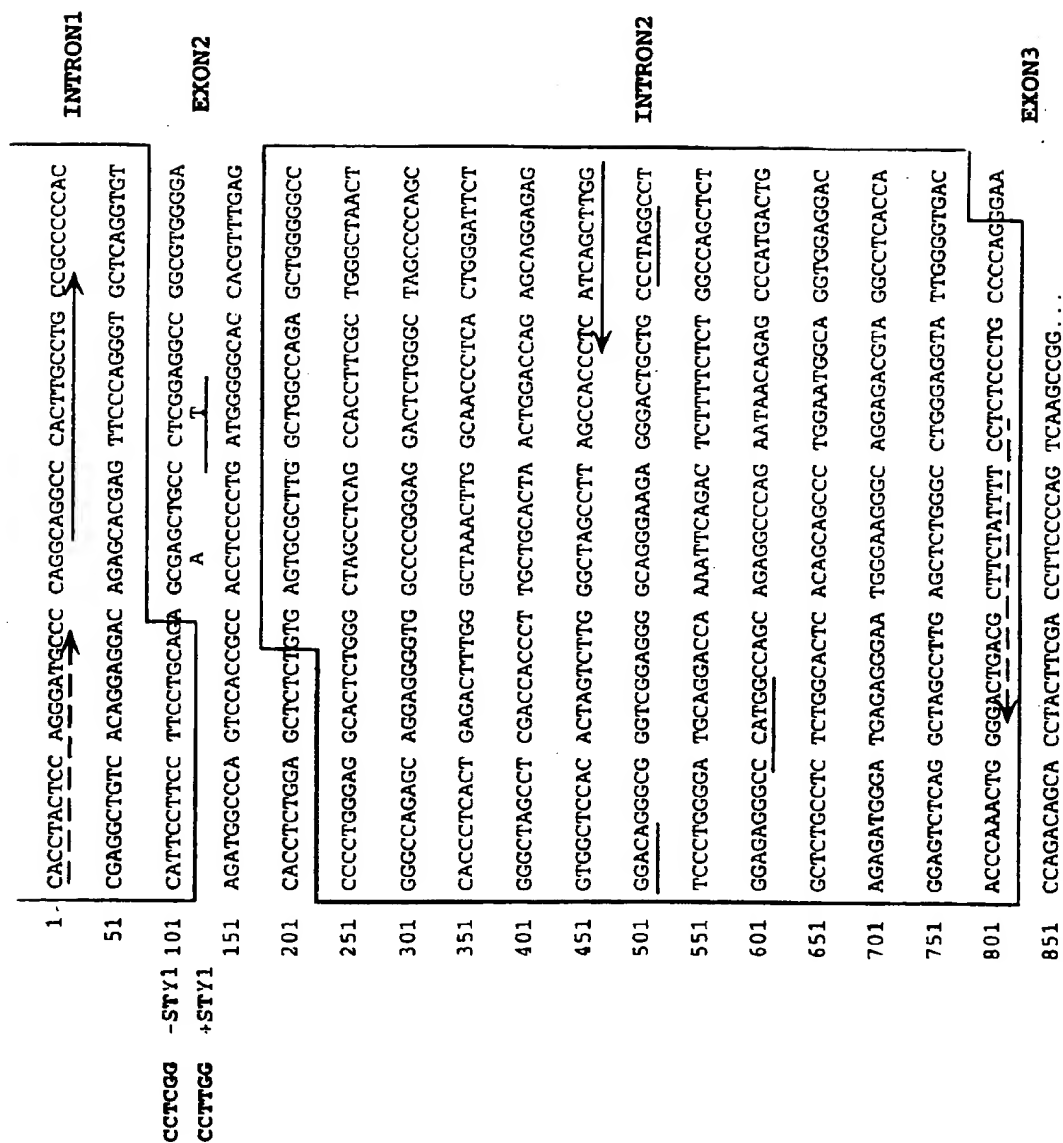


FIG. 12

19/36

FIG. 13



20/36

sr-p70d-imr32
sr-p70a-hc29

```

CG ACCTTCCCCA GTCAAGCCGG GGGGAATAATG 32
CG ACCTTCCCCA GTCAAGCCGG GGGGAATAATG 150

AGGTGGTGGG CGGAACGGAT TCCAGCATGG ACGTCTTCCA CCTGGAGGGC 82
AGGTGGTGGG CGGAACGGAT TCCAGCATGG ACGTCTTCCA CCTGGAGGGC 200

ATGACTACAT CTGTCATGCA TCCTCGGCTC CTGCCTCACT AGCTGCGGAG 132
ATGACTACAT CTGTCAT... .. 217

CCTCTCCCGC TCGGTCCACG CTGCCGGGCG GCCACGACCG TGACCCTTCC 182
.....

CCTCGGGCCG CCCAGATCCA TGCCTCGTCC CACGGGACAC CAGTTCCCTG 232
.....

GCGTGTGCAG ACCCCCCCGC GCCTACCATG CTGTACGTCG GTGACCCCGC 282
.....

ACGGCACCTC GCCACGGCCC AGTTCAATCT GCTGAGCAGC ACCATGGACC 332
.....GGCCC AGTTCAATCT GCTGAGCAGC ACCATGGACC 252

AGATGAGCAG CCGCGCGGCC TCGGCCAGCC CCTACACCCC AGAGCACGCC 382
AGATGAGCAG CCGCGCGGCC TCGGCCAGCC CCTACACCCC AGAGCACGCC 302

GCCAGCGTGC CCACCCACTC GCCCTACGCA CAACCCAGCT CCACCTTCGA 432
GCCAGCGTGC CCACCCACTC GCCCTACGCA CAACCCAGCT CCACCTTCGA 352

CACCATGTCG CCGGCGCCTG TCATCCCCTC CAACACCGAC TACCCCGGAC 482
CACCATGTCG CCGGCGCCTG TCATCCCCTC CAACACCGAC TACCCCGGAC 402

CCCACCACTT TGAGGTCACT TTCCAGCAGT CCAGCACGGC CAAGTCAGCC 532
CCCACCACTT TGAGGTCACT TTCCAGCAGT CCAGCACGGC CAAGTCAGCC 452

ACCTGGACGT ACTCCCCGCT CTTGAAG
ACCTGGACGT ACTCCCCGCT CTTGAAG

```

FIG. 14

21/36

sr-p70a	T A A C G C C C G G C C G C C T A C T C C C C G G C G C C T C C C C T C C C C G C G C C C A	50
sr-p70f	- - - - -	0
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	- - - - -	0
sr-p70a	T A T A A C C C G C C T A G G G C C G G G C A G C C C G C C C T G C C C T C C C C G C G C A	100
sr-p70f	- - - - -	0
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	- - - - -	0
sr-p70a	C C C G C C C G G A G G C T C G C G C C C G C G A A G G G A C G C A G C G A A C C G G G G C	150
sr-p70f	- - - - -	0
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	- - - - -	0
sr-p70a	C C G C G C C A G C C C A G C C G G G A C G G A C G C C G A T G C C C G G G G C T G C C G A C G G C T	200
sr-p70f	- - - - -	20
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	- - - - -	0
sr-p70a	G C A G A G C G A G C C T G C C C T C G G A G G C C G G C G T G G G G A A G A T G G C C C A G T C C A	250
sr-p70f	- - - - -	24
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	- - - - -	13

FIG. 15

sr-p70a	CCGCCACCTCCCTGATGGGGGCACCACTTTTGAGCACCTCTCTGGAGCTCT	300
sr-p70f	- - - - -	24
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	CCGCCACCTCCCTGATGGGGGCACCACTTTTGAGCACCTCTCTGGAGCTCT	63
sr-p70a	CTGGAAACCAAGACAGCACCTTCTCGAACCTTCCCCAGTCAAGCCGGGGGAA	350
sr-p70f	- - - - -	72
sr-p70d	- - - - -	0
sr-p70e	- - - - -	0
sr-p70b	CTGGAAACCAAGACAGCACCTTCTCGAACCTTCCCCAGTCAAGCCGGGGGAA	113
sr-p70a	TAAATGAGGTGGTGGGCGGAACGGGATTTCCAGCATGGAGCTCTTCCACCTGG	400
sr-p70f	TAAATGAGGTGGTGGGCGGAACGGGATTTCCAGCATGGAGCTCTTCCACCTGG	122
sr-p70d	- - - - -	33
sr-p70e	- - - - -	33
sr-p70b	TAAATGAGGTGGTGGGCGGAACGGGATTTCCAGCATGGAGCTCTTCCACCTGG	163
sr-p70a	AGGGCATTGACTACATCTGTCTCATGGCCCAAGTTCAATCTGCTGAGCAGCACCC	450
sr-p70f	AGGGCATTGACTACATCTGTCTCATGGCCCAAGTTCAATCTGCTGAGCAGCACCC	172
sr-p70d	- - - - -	66
sr-p70e	- - - - -	66
sr-p70b	AGGGCATTGACTACATCTGTCTCATGGCCCAAGTTCAATCTGCTGAGCAGCACCC	213
sr-p70a	ATGGACCAAGATGAGCAGCCCGCGCGGCTTCGGCCAGCCCTACACCCAGCA	500
sr-p70f	ATGGACCAAGATGAGCAGCCCGCGCGGCTTCGGCCAGCCCTACACCCAGCA	222
sr-p70d	ATGGACCAAGATGAGCAGCCCGCGCGGCTTCGGCCAGCCCTACACCCAGCA	116
sr-p70e	ATGGACCAAGATGAGCAGCCCGCGCGGCTTCGGCCAGCCCTACACCCAGCA	116
sr-p70b	ATGGACCAAGATGAGCAGCCCGCGCGGCTTCGGCCAGCCCTACACCCAGCA	263

FIG.15 cont.

23/36

sr-p70a 550
 sr-p70f 272
 sr-p70d 166
 sr-p70e 166
 sr-p70b 313

```

G C A C G C C G C C A G C G G T G C C C C A C C C C A C T C G C C A G C T C C A
G C A C G C C G C C A G C G G T G C C C C A C C C C A C T C G C C A G C T C C A
G C A C G C C G C C A G C G G T G C C C C A C C C C A C T C G C C A G C T C C A
G C A C G C C G C C A G C G G T G C C C C A C C C C A C T C G C C A G C T C C A
G C A C G C C G C C A G C G G T G C C C C A C C C C A C T C G C C A G C T C C A

```

sr-p70a 600
 sr-p70f 322
 sr-p70d 216
 sr-p70e 216
 sr-p70b 363

```

C C T T C G A C A C C A T G G T C G C C C G G C C C T G T C A T C C C C T C C A A C A C C G A C T A C
C C T T C G A C A C C A T G G T C G C C C G G C C C T G T C A T C C C C T C C A A C A C C G A C T A C
C C T T C G A C A C C A T G G T C G C C C G G C C C T G T C A T C C C C T C C A A C A C C G A C T A C
C C T T C G A C A C C A T G G T C G C C C G G C C C T G T C A T C C C C T C C A A C A C C G A C T A C
C C T T C G A C A C C A T G G T C G C C C G G C C C T G T C A T C C C C T C C A A C A C C G A C T A C

```

sr-p70a 650
 sr-p70f 372
 sr-p70d 266
 sr-p70e 266
 sr-p70b 413

```

C C C G G A C C C C A C C A C T T T G A G G T C A C T T T C C A G C A G T C C A G C A C G G C C C A A
C C C G G A C C C C A C C A C T T T G A G G T C A C T T T C C A G C A G T C C A G C A C G G C C C A A
C C C G G A C C C C A C C A C T T T G A G G T C A C T T T C C A G C A G T C C A G C A C G G C C C A A
C C C G G A C C C C A C C A C T T T G A G G T C A C T T T C C A G C A G T C C A G C A C G G C C C A A
C C C G G A C C C C A C C A C T T T G A G G T C A C T T T C C A G C A G T C C A G C A C G G C C C A A

```

sr-p70a 700
 sr-p70f 422
 sr-p70d 316
 sr-p70e 316
 sr-p70b 463

```

G T C A G C C A C C T G G A C G T A C T C C C G C C T C T T G A A G A A A C T C T A C T G C C A G A
G T C A G C C A C C T G G A C G T A C T C C C G C C T C T T G A A G A A A C T C T A C T G C C A G A
G T C A G C C A C C T G G A C G T A C T C C C G C C T C T T G A A G A A A C T C T A C T G C C A G A
G T C A G C C A C C T G G A C G T A C T C C C G C C T C T T G A A G A A A C T C T A C T G C C A G A
G T C A G C C A C C T G G A C G T A C T C C C G C C T C T T G A A G A A A C T C T A C T G C C A G A

```

sr-p70a 750
 sr-p70f 472
 sr-p70d 366
 sr-p70e 366
 sr-p70b 513

```

T C G C C A A G A C A T G C C C C C A T C C A G A T C A A G G T G T C C A C C C G C C A C C C C C A
T C G C C A A G A C A T G C C C C C A T C C A G A T C A A G G T G T C C A C C C G C C A C C C C C A
T C G C C A A G A C A T G C C C C C A T C C A G A T C A A G G T G T C C A C C C G C C A C C C C C A
T C G C C A A G A C A T G C C C C C A T C C A G A T C A A G G T G T C C A C C C G C C A C C C C C A
T C G C C A A G A C A T G C C C C C A T C C A G A T C A A G G T G T C C A C C C G C C A C C C C C A

```

FIG. 15 cont.

sr-p70a	G	C	C	C	T	A	T	G	A	G	C	C	A	C	C	A	G	G	T	G	G	G	G	A	T	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	G	T	A	C	A	
sr-p70f	G	C	C	C	T	A	T	G	A	G	C	C	A	C	C	A	C	A	G	G	T	G	G	G	A	T	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	G	T	A	C	A
sr-p70d	G	C	C	C	T	A	T	G	A	G	C	C	A	C	C	A	C	A	G	G	T	G	G	G	A	T	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	G	T	A	C	A
sr-p70e	G	C	C	C	T	A	T	G	A	G	C	C	A	C	C	A	C	A	G	G	T	G	G	G	A	T	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	G	T	A	C	A
sr-p70b	G	C	C	C	T	A	T	G	A	G	C	C	A	C	C	A	C	A	G	G	T	G	G	G	A	T	T	C	A	C	C	A	T	C	C	T	G	T	A	C	A

[illegible][illegible]

sr-p70a	G	T	C	C	T	T	G	A	G	G	C	C	G	C	A	T	C	T	G	C	C	C	T	G	T	C	C	T	G	C	C	G	A	C	C	G	A	A	A	G	C	T	G	
sr-p70f	G	T	C	C	T	T	G	A	G	G	C	C	G	C	C	A	T	C	T	G	C	C	C	T	G	T	C	C	T	G	C	C	G	A	C	C	G	A	A	A	G	C	T	G
sr-p70d	G	T	C	C	T	T	G	A	G	G	C	C	G	C	C	A	T	C	T	G	C	C	C	T	G	T	C	C	T	G	C	C	G	A	C	C	G	A	A	A	G	C	T	G
sr-p70e	G	T	C	C	T	T	G	A	G	G	C	C	G	C	C	A	T	C	T	G	C	C	C	T	G	T	C	C	T	G	C	C	G	A	C	C	G	A	A	A	G	C	T	G
sr-p70b	G	T	C	C	T	T	G	A	G	G	C	C	G	C	C	A	T	C	T	G	C	C	C	T	G	T	C	C	T	G	C	C	G	A	C	C	G	A	A	A	G	C	T	G

sr-p70a	A	T	G	A	G	G	A	C	C	A	C	T	A	C	C	G	G	G	A	G	C	A	G	C	C	T	G	A	A	C	G	A	G	C	T	C	C	G	C	C	A	A	G
sr-p70f	A	T	G	A	G	A	C	C	A	C	C	T	A	C	C	G	G	G	A	G	C	A	G	C	C	T	G	A	A	C	G	A	G	C	T	C	C	G	C	C	A	A	G
sr-p70d	A	T	G	A	G	A	C	C	A	C	T	A	C	C	G	G	G	A	G	C	A	G	C	C	T	G	A	A	C	G	A	G	C	T	C	C	G	C	C	A	A	G	
sr-p70e	A	T	G	A	G	A	C	C	A	C	T	A	C	C	G	G	G	A	G	C	A	G	C	C	T	G	A	A	C	G	A	G	C	T	C	C	G	C	C	A	A	G	
sr-p70b	A	T	G	A	G	A	C	C	A	C	T	A	C	C	G	G	G	A	G	C	A	G	C	C	T	G	A	A	C	G	A	G	C	T	C	C	G	C	C	A	A	G	

sr-p70a	A A C G G G G C C G C C A G C A A G C C T T C A A G C A G A G C C C C C T G C C G T C C C	1250
sr-p70f	A A C G G G G C C G C C A G C A A G C C T T C A A G C A G A G C C C C C T G C C G T C C C	972
sr-p70d	A A C G G G G C C G C C A G C A A G C C T T C A A G C A G A G C C C C C T G C C G T C C C	866
sr-p70e	A A C G G G G C C G C C A G C A A G C C T T C A A G C A G A G C C C C C T G C C G T C C C	866
sr-p70b	A A C G G G G C C G C C A G C A A G C C T T C A A G C A G A G C C C C C T G C C G T C C C	1013

sr-p70a	C G T C C T A C G G G C C G G T C C T C T C G C C C A T G A A C A A G G T G C A C G G G G G C A T G
sr-p70f	C G T C C T A C G G G C C G G T C C T C T C G C C C A T G A A C A A G G T G C A C G G G G C A T G
sr-p70d	C G T C C T A C G G G C C G G T C C T C T C G C C C A T G A A C A A G G T G C A C G G G G C A T G
sr-p70e	- -
sr-p70b	C G T C C T A C G G G C C G G T C C T C T C G C C C A T G A A C A A G G T G C A C G G G G C A T G

27/36

sr-p70a	AACAAGCTGCCCCCTCCGGTCAACCAGCTGGTGGGCCCCAGCCCTCCCCCGCACAG	1550
sr-p70f	AACAAGCTGCCCCCTCCGGTCAACCAGCTGGTGGGCCCCAGCCCTCCCCCGCACAG	1272
sr-p70d	AACAAGCTGCCCCCTCCGGTCAACCAGCTGGTGGGCCCCAGCCCTCCCCCGCACAG	1166
sr-p70e	-----	1049
sr-p70b	AACAAGCTGCCCCCTCCGGTCAACCAGCTGGTGGGCCCCAGCCCTCCCCCGCACAG	1313

sr-p70a	TTGGGCAAGCTACACCCCAACCTGGGGCCCCCGTGGGCCCCCGGGAATGCTCAACA	1600
sr-p70f	TTGGGCAAGCTACACCCCAACCTGGGGCCCCCGTGGGCCCCCGGGAATGCTCAACA	1322
sr-p70d	TTGGGCAAGCTACACCCCAACCTGGGGCCCCCGTGGGCCCCCGGGAATGCTCAACA	1216
sr-p70e	-----	1067
sr-p70b	TTGGGCAAGCTACACCCCAACCTGGGGCCCCCGTGGGCCCCCGGGAATGCTCAACA	1363

sr-p70a	ACCATGGGCCACGCAAGTGCCCAAGCCCAACGGGCCGAGATGAGCAGCAGCCACAGC	1650
sr-p70f	ACCATGGGCCACGCAAGTGCCCAAGCCCAACGGGCCGAGATGAGCAGCAGCCACAGC	1372
sr-p70d	ACCATGGGCCACGCAAGTGCCCAAGCCCAACGGGCCGAGATGAGCAGCAGCCACAGC	1266
sr-p70e	ACCATGGGCCACGCAAGTGCCCAAGCCCAACGGGCCGAGATGAGCAGCAGCCACAGC	1117
sr-p70b	ACCATGGGCCACGCAAGTGCCCAAGCCCAACGGGCCGAGATGAGCAGCAGCCACAGC	1413

sr-p70a	GCCCAGTCCCATGGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGGCCACCCCTACCA	1700
sr-p70f	GCCCAGTCCCATGGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGGCCACCCCTACCA	1422
sr-p70d	GCCCAGTCCCATGGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGGCCACCCCTACCA	1316
sr-p70e	GCCCAGTCCCATGGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGGCCACCCCTACCA	1167
sr-p70b	GCCCAGTCCCATGGGTCTCGGGGTCCCACTGCACTCCGGCCACCCCTACCA	1463

sr-p70a	CGCCGACCCCAAGCCCTCGGTCAAGTTTAAACAGGATTTGGGGTGTCCAAACT	1750
sr-p70f	CGCCGACCCCAAGCCCTCGGTCAAGTTTAAACAGGATTTGGGGTGTCCAAACT	1472
sr-p70d	CGCCGACCCCAAGCCCTCGGTCAAGTTTAAACAGGATTTGGGGTGTCCAAACT	1366
sr-p70e	CGCCGACCCCAAGCCCTCGGTCAAGTTTAAACAGGATTTGGGGTGTCCAAACT	1186
sr-p70b	CGCCGACCCCAAGCCCTCGGTCAAGTTTAAACAGGATTTGGGGTGTCCAAACT	1482

FIG. 15 cont.

28/36

sr-p70a	G	C	A	T	C	G	A	G	T	A	T	T	T	C	A	C	C	T	C	C	C	A	A	G	G	G	T	T	A	C	A	G	C	A	T	T	A	C	C	A	C	C	T	G	C	A	G	
sr-p70f	G	C	A	T	C	G	A	G	T	A	T	T	T	C	A	C	C	T	C	C	C	C	A	A	G	G	G	T	T	A	C	A	G	C	A	T	T	A	C	C	A	C	C	T	G	C	A	G
sr-p70d	G	C	A	T	C	G	A	G	T	A	T	T	T	C	A	C	C	T	C	C	C	A	A	G	G	G	T	T	A	C	A	G	C	A	T	T	A	C	C	A	C	C	T	G	C	A	G	
sr-p70e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
sr-p70b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

sr-p70a	A	A	C	C	T	G	A	C	C	A	T	T	G	A	G	G	A	C	C	T	G	G	G	G	C	C	C	T	G	A	A	G	A	T	C	C	C	C	G	A	G	C	A	G	T	A	C	C	G	
sr-p70f	A	A	C	C	T	G	A	C	C	A	T	T	G	A	G	G	A	C	C	T	G	G	G	G	C	C	C	C	T	G	A	A	G	A	T	C	C	C	C	G	A	G	C	A	G	T	A	C	C	G
sr-p70d	A	A	C	C	T	G	A	C	C	A	T	T	G	A	G	G	A	C	C	T	G	G	G	G	C	C	C	C	T	G	A	A	G	A	T	C	C	C	C	G	A	G	C	A	G	T	A	C	C	G
sr-p70e	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
sr-p70b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			

sr-p70a	C	A	T	G	A	C	C	A	T	C	T	G	G	C	C	G	G	G	C	C	T	G	C	A	G	G	A	C	C	T	G	A	A	G	C	A	G	G	C	C	A	C	G	A	C	T	A	C	A
sr-p70f	C	A	T	G	A	C	C	A	T	C	T	G	G	C	C	G	G	G	C	C	T	G	C	A	G	G	A	C	C	T	G	A	A	G	C	A	G	G	C	C	A	C	G	A	C	T	A	C	A
sr-p70d	C	A	T	G	A	C	C	A	T	C	T	G	G	C	C	G	G	G	C	C	T	G	C	A	G	G	A	C	C	T	G	A	A	G	C	A	G	G	C	C	A	C	G	A	C	T	A	C	A
sr-p70e	C	A	T	G	A	C	C	A	T	C	T	G	G	C	C	G	G	G	C	C	T	G	C	A	G	G	A	C	C	T	G	A	A	G	C	A	G	G	C	C	A	C	G	A	C	T	A	C	A
sr-p70b	C	A	T	G	A	C	C	A	T	C	T	G	G	C	C	G	G	G	C	C	T	G	C	A	G	G	A	C	C	T	G	A	A	G	C	A	G	G	C	C	A	C	G	A	C	T	A	C	A

sr-p70a	G	C	A	C	C	G	C	G	C	A	G	C	A	G	C	T	G	C	T	C	C	G	C	T	C	A	A	C	G	C	G	G	C	C	A	C	C	A	T	C	T	C	C	A	T	C
sr-p70f	G	C	A	C	C	G	C	G	C	A	G	C	A	G	C	T	G	C	T	C	C	G	C	T	C	A	A	C	G	C	G	G	C	C	A	C	C	A	T	C	T	C	C	A	T	C
sr-p70d	G	C	A	C	C	G	C	G	C	A	G	C	A	G	C	T	G	C	T	C	C	G	C	T	C	A	A	C	G	C	G	G	C	C	A	C	C	A	T	C	T	C	C	A	T	C
sr-p70e	G	C	A	C	C	G	C	G	C	A	G	C	A	G	C	T	G	C	T	C	C	G	C	T	C	A	A	C	G	C	G	G	C	C	A	C	C	A	T	C	T	C	C	A	T	C
sr-p70b	G	C	A	C	C	G	C	G	C	A	G	C	A	G	C	T	G	C	T	C	C	G	C	T	C	A	A	C	G	C	G	G	C	C	A	C	C	A	T	C	T	C	C	A	T	C

sr-p70a	G	G	C	G	G	C	T	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	G	C	A	G	C	G	C	C	A	G	C	G	G	G	T	C	A	T	G	G	A	G	G	C	C	G	T	G	C	A	C	T	T
sr-p70f	G	G	C	G	G	C	T	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	G	C	A	G	C	G	C	C	A	G	C	G	G	G	T	C	A	T	G	G	A	G	G	C	C	G	T	G	C	A	C	T	T
sr-p70d	G	G	C	G	G	C	T	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	G	C	A	G	C	G	C	C	A	G	C	G	G	G	T	C	A	T	G	G	A	G	G	C	C	G	T	G	C	A	C	T	T
sr-p70e	G	G	C	G	G	C	T	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	G	C	A	G	C	G	C	C	A	G	C	G	G	G	T	C	A	T	G	G	A	G	G	C	C	G	T	G	C	A	C	T	T
sr-p70b	G	G	C	G	G	C	T	C	A	G	G	G	G	A	A	C	T	G	C	A	G	C	G	C	C	A	G	C	G	G	G	T	C	A	T	G	G	A	G	G	C	C	G	T	G	C	A	C	T	T

FIG. 15cont.

sr-p70a	C C G C G T G C G C A C A C C A T C A C C A T C C C C A C C G C G G C G G C C A G G C G G C G
sr-p70f	C C G C G T G C G C A C A C C A T C A C C A T C C C C A C C G C G G C G G C C A G G C G G C G
sr-p70d	C C G C G T G C G C A C A C C A T C A C C A T C C C C A C C G C G G C G G C C A G G C G G C G
sr-p70e	C C G C G T G C G C A C A C C A T C A C C A T C C C C A C C G C G G C G G C C A G G C G G C G
sr-p70b	C C G C G T G C G C A C A C C A T C A C C A T C C C C A C C G C G G C G G C C A G G C G G C G
2050	
1772	
1666	
1423	
1719	

sr-p70a	G C C C T G A C G A G T G G G C G G A C C T T C G G C C T T C G A C C T G C C C G A C T G C A A G G C C	2100
sr-p70f	G C C C T G A C G A G T G G G C G G A C C T T C G G C C T T C G A C C T G C A A G G C C	1822
sr-p70d	G C C C T G A C G A G T G G G C G G A C C T T C G G C C T T C G A C C T G C A A G G C C	1716
sr-p70e	G C C C T G A C G A G T G G G C G G A C C T T C G G C C T T C G A C C T G C A A G G C C	1473
sr-p70b	G C C C T G A C G A G T G G G C G G A C C T T C G G C C T T C G A C C T G C A A G G C C	1769

sr-p70a	C	G	C	A	A	G	C	A	G	G	A	G	G	A	G	T	T	C	A	C	G	G	A	G	A	T	C	C	A	C	T	G	A	G	G	
sr-p70f	C	G	C	A	A	G	C	A	G	C	C	C	A	T	C	A	A	G	G	A	G	G	A	G	A	T	C	C	A	C	T	G	A	G	G	
sr-p70d	C	G	C	A	A	G	C	C	C	A	T	C	A	A	G	A	G	A	G	T	T	C	A	C	G	A	T	C	C	A	C	T	G	A	G	G
sr-p70e	C	G	C	A	A	G	C	A	G	C	C	C	A	T	C	A	A	G	A	G	A	G	G	A	G	A	T	C	C	A	C	T	G	A	G	G
sr-p70b	C	G	C	A	A	G	C	A	G	C	C	C	A	T	C	A	A	G	A	G	A	G	G	A	T	T	C	A	C	G	A	C	T	G	A	G

[illegible][illegible]

30/36

sr-p70a	G C T G T G C C C G G G G A A A G G C A A G G T C C G G C C C A T C C C C A G G C A C C T C A C A G	2300
sr-p70f	- - - - -	1870
sr-p70d	- - - - -	1764
sr-p70e	- - - - -	1521
sr-p70b	- - - - -	1817

sr-p70a	G C C C C A G G A A A G G C C C A G C C A C C G A A G C C G C C T G T G G A C A G C C T G A G T C A	2350
sr-p70f	- - - - -	1870
sr-p70d	- - - - -	1764
sr-p70e	- - - - -	1521
sr-p70b	- - - - -	1817

sr-p70a	C C T G C A G A A C C	2361
sr-p70f	- - - - -	1870
sr-p70d	- - - - -	1764
sr-p70e	- - - - -	1521
sr-p70b	- - - - -	1817

FIG.15 cont.

31/36

sr-p70a_	MAQSTATSPDGGTTFEHLWSSLEPDSTYFDLPQSSRGNNNEVVGGTDS	50
sr-p70f_	-----	2
sr-p70d_	-----	1
sr-p70b_	MAQSTATSPDGGTTFEHLWSSLEPDSTYFDLPQSSRGNNNEVVGGTDS	50
sr-p70e_	-----	1

sr-p70a_	VFHLEGMTTSVMAQFNLLSSSTMDDQMSSSRAAASAPYTPPEHAAASVP	100
sr-p70f_	VFHLEGMTTSVMAQFNLLSSSTMDDQMSSSRAAASAPYTPPEHAAASVP	52
sr-p70d_	LYVGDPAARHLAT	51
sr-p70b_	VFHLEGMTTSVMAQFNLLSSSTMDDQMSSSRAAASAPYTPPEHAAASVP	100
sr-p70e_	LYVGDPAARHLAT	51

sr-p70a_	QPSSTFDTMSPAPIPSNTDYPGPHHFEVTFQQSSSTAKSATW	150
sr-p70f_	QPSSTFDTMSPAPIPSNTDYPGPHHFEVTFQQSSSTAKSATW	102
sr-p70d_	QPSSTFDTMSPAPIPSNTDYPGPHHFEVTFQQSSSTAKSATW	101
sr-p70b_	QPSSTFDTMSPAPIPSNTDYPGPHHFEVTFQQSSSTAKSATW	150
sr-p70e_	QPSSTFDTMSPAPIPSNTDYPGPHHFEVTFQQSSSTAKSATW	101

sr-p70a_	LYCQIAKTCPIQIKKVSSTPPPPGTAIRAMPVYKKAEHVTDVV	200
sr-p70f_	LYCQIAKTCPIQIKKVSSTPPPPGTAIRAMPVYKKAEHVTDVV	152
sr-p70d_	LYCQIAKTCPIQIKKVSSTPPPPGTAIRAMPVYKKAEHVTDVV	151
sr-p70b_	LYCQIAKTCPIQIKKVSSTPPPPGTAIRAMPVYKKAEHVTDVV	200
sr-p70e_	LYCQIAKTCPIQIKKVSSTPPPPGTAIRAMPVYKKAEHVTDVV	151

sr-p70a_	RDFNEGQSAAPASHLIRVEGNLSQLYVDDPVTGRQSVVVPYEP	250
sr-p70f_	RDFNEGQSAAPASHLIRVEGNLSQLYVDDPVTGRQSVVVPYEP	202
sr-p70d_	RDFNEGQSAAPASHLIRVEGNLSQLYVDDPVTGRQSVVVPYEP	201
sr-p70b_	RDFNEGQSAAPASHLIRVEGNLSQLYVDDPVTGRQSVVVPYEP	250
sr-p70e_	RDFNEGQSAAPASHLIRVEGNLSQLYVDDPVTGRQSVVVPYEP	201

FIG.16

32/36

sr-p70a- 300
 sr-p70f- 252
 sr-p70d- 251
 sr-p70b- 300
 sr-p70e- 251
 T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P I L I I T L E M R D G Q V L G R R S F E G R I C A C P G R
 T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P I L I I T L E M R D G Q V L G R R S F E G R I C A C P G R
 T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P I L I I T L E M R D G Q V L G R R S F E G R I C A C P G R
 T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P I L I I T L E M R D G Q V L G R R S F E G R I C A C P G R
 T I L Y N F M C N S S C V G G M N R R P I L I I T L E M R D G Q V L G R R S F E G R I C A C P G R

sr-p70a- 350
 sr-p70f- 302
 sr-p70d- 301
 sr-p70b- 350
 sr-p70e- 301
 D R K A D E D H Y R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G
 D R K A D E D H Y R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G
 D R K A D E D H Y R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G
 D R K A D E D H Y R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G
 D R K A D E D H Y R E Q Q A L N E S S A K N G A A S K R A F K Q S P P A V P A L G A G V K K R R H G

sr-p70a- 400
 sr-p70f- 352
 sr-p70d- 351
 sr-p70b- 400
 sr-p70e- 351
 D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R Q Q Q L L Q R P S
 D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R Q Q Q L L Q R P S
 D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R Q Q Q L L Q R P S
 D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R Q Q Q L L Q R P S
 D E D T Y Y L Q V R G R E N F E I L M K K L K E S L E L M E L V P Q P L V D S Y R Q Q Q L L Q R P S

sr-p70a- 450
 sr-p70f- 402
 sr-p70d- 401
 sr-p70b- 450
 sr-p70e- 375
 H L Q P P S Y G P V L S P M N K V H G G M N K L P S V N Q L V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G P
 H L Q P P S Y G P V L S P M N K V H G G M N K L P S V N Q L V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G P
 H L Q P P S Y G P V L S P M N K V H G G M N K L P S V N Q L V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G P
 H L Q P P S Y G P V L S P M N K V H G G M N K L P S V N Q L V G Q P P P H S S A A T P N L G P V G P
 R D A Q Q P W P - - - - - R S A S Q R R D E Q Q P Q R P V - - - - -

sr-p70a- 500
 sr-p70f- 452
 sr-p70d- 451
 sr-p70b- 499
 sr-p70e- 395
 G M L N N H G H A V P A N G E M S S S S H S A Q S M V S G S H C T P P P P P Y H A D P S L V S F L T G L
 G M L N N H G H A V P A N G E M S S S S H S A Q S M V S G S H C T P P P P P Y H A D P S L V S F L T G L
 G M L N N H G H A V P A N G E M S S S S H S A Q S M V S G S H C T P P P P P Y H A D P S L V S F L T G L
 G M L N N H G H A V P A N G E M S S S S H S A Q S M V S G S H C T P P P P P Y H A D P S L V S F L T G L
 - - - - - H G L G V P L - - - - - H S A T P L P R R R P Q P R - - - - -

FIG. 16 cont.

33/36

sr-p70a_	GCPNCIEYFTSQGLQSIYHLLQNLTIEDLGALKKIPEQYRMTIWRGLQDDLKQ	550
sr-p70f_	GCPNCIEYFTSQGLQSIYHLLQNLTIEDLGALKKIPEQYRMTIWRGLQDDLKQ	502
sr-p70d_	GCPNCIEYFTSQGLQSIYHLLQNLTIEDLGALKKIPEQYRMTIWRGLQDDLKQ	501
sr-p70b_	-----QDLGALKKIPEQYRMTIWRGLQDDLKQ	499
sr-p70e_	-----QDLGALKKIPEQYRMTIWRGLQDDLKQ	420
sr-p70a_	GHDYSTAQQLLRSSSNAATISIGSGGELQRRVMEAVHFRVRRHTITIPNRG	600
sr-p70f_	GHDYSTAQQLLRSSSNAATISIGSGGELQRRVMEAVHFRVRRHTITIPNRG	552
sr-p70d_	GHDYSTAQQLLRSSSNAATISIGSGGELQRRVMEAVHFRVRRHTITIPNRG	551
sr-p70b_	-----	499
sr-p70e_	GHDYSTAQQLLRSSSNAATISIGSGGELQRRVMEAVHFRVRRHTITIPNRG	470
sr-p70a_	GPGGGPDEWADFGFDLPDCKARKQPIKEEFTAEIHH	636
sr-p70f_	GPGGGPDEWADFGFDLPDCKARKQPIKEEFTAEIHH	588
sr-p70d_	GPGGGPDEWADFGFDLPDCKARKQPIKEEFTAEIHH	587
sr-p70b_	-----	499
sr-p70e_	GPGGGPDEWADFGFDLPDCKARKQPIKEEFTAEIHH	506

FIG.16 cont.

1 TAAGCGCGCGCGCTACTCCCGCGCGCGCTCCCTCCCGCGCGCCCATATAACCGC 60
61 CTAGGGCGCGCGAGCCCGCTCCCTCCCGCGCGCGCGCGCGCGCGAGGCTCGCGCG 120
121 CCQCGAAGGGGACGCGAGCGAACCAGGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGA 180
181 TGCCCGGGGCTGCGACGGCTGCGAGAGCAAGCTGCCCTTGGAGGCGCGCGGTGGGAAGATG 240
1 M
241 GCCAGTCCACCGCCACCTCCCTGATGGGGGACACACGTTTGAGCACCTCTGGAGCTCT 300
2 A Q S T A T S P D G G T T F E H L W S S 21
301 CTGGAACACAGACAGCCTACTTCGACCTTCCCGAGTCAGCCGGGGGAATATGAGGTG 360
22 L E P D S T Y F D L P Q S S R G N E V 41
361 GTGGGCGGAACGGATTCCAGCATGGACGTCTTCCACCTGGAGGGCATGACtACATCTGTC 420
42 V G G T D S S M D V F H L E G M T T S V 61
421 ATGCCCAAGTTCAATCTGCTGAGCAGCACCATGGACCATGAGCAGCGCGCGCGCTCG 480
62 M A Q F N L L S S T M D Q M S S R A A S 81
481 GCCAGCCCCCTACACCCGAGCAGCAGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCAA 540
82 A S P Y T P E H A A S V P T H S P Y A Q 101
541 CCCAGTCCACCTTCGACACCATGTGCGCGCGCGCTGTCTATCCCTCCACACCGACTAC 600
102 P S S T F D T M S P A P V I P S N T D Y 121
601 CCCGACCCACCCACTTTGAGGTCACTTCCAGCATCCAGCAGTCCAGCGCGCGCAAGTCAGCCACC 660
122 P G P H H F E V T F Q Q S S T A K S A T 141
661 TGGACGTA.....
142 W T

FIG.17

FIG. 18

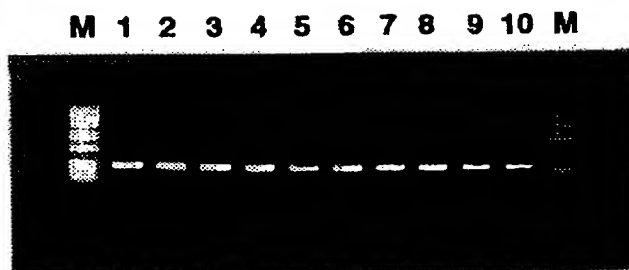
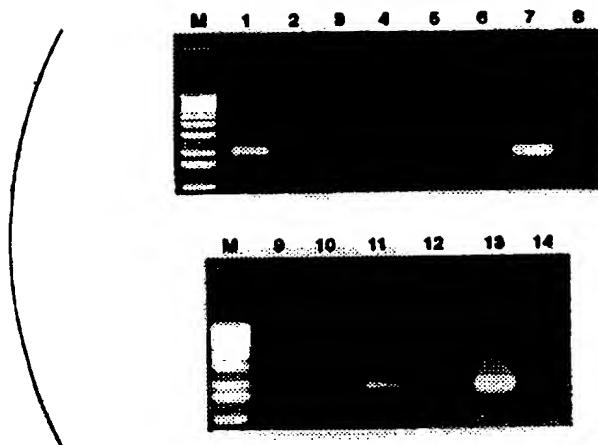
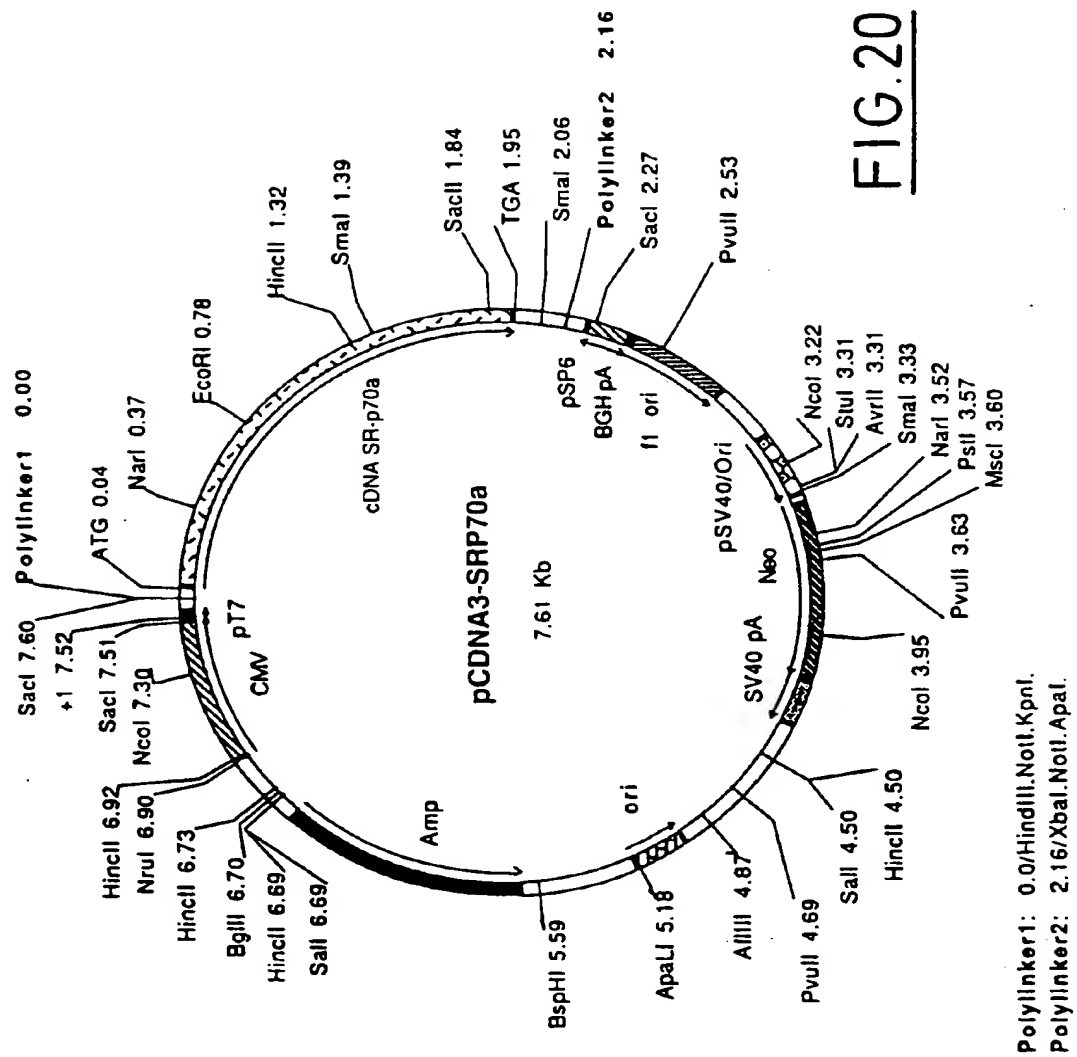


FIG. 19A



FIG. 19B

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K14/47 C12N15/12 C12Q1/68 A61K39/395 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07K A61K C12N C12Q G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	- / - -	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 1997

Date of mailing of the international search report

30.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gac, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/00214

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCIENCE, vol. 237, 1987, pages 1620-1624, XP000604718 BODRUG: "Molecular analysis of a constitutional X-autosome translocation in a female with muscular dystrophy" see page 1622; figure 4	13,14
X	& DATABASE STRAND ref. EMHUM hsrtmd1, AN: L08092 6 April 1993 see sequence	13,14, 16,17
A		22,23
X	& J. MOL. BIOL., vol. 232, no. 1, 1993, pages 314-321, XP000604618 MC NAUGHTON ET AL.: "A cluster of transposon-like repetitive sequences in intron 7 of the human dystrophin gene" see the whole document	13,14
A		18,22,23
X	--- NUCLEIC ACID RESEARCH, vol. 16, no. 23, 1988, page 1183 XP002014924 SOUSSE ET AL.: "Nucleotide sequence of a cDNA encoding the chicken p53 nuclear protein" see the whole document	13,14
A		1-9, 13-17,25
X	& DATABASE STRAND ref. Swissprot: P53-chick : AN : P10360 1 March 1989 see sequence	13,14
A		1-9, 13-17
X	--- WO 94 01563 A (ENERGY BIOSYSTEMS CORPORATION) 20 January 1994 see sequence nA 1	13,14
A		16,17, 22,23
	& DATABASE STRAND ref. Pat-SA93-D: SA77122 see sequence nA 1 --- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 2 of 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00214

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN., vol. 194, no. 2, 30 July 1993, pages 698-705, XP002014925 IWASE ET AL.: "Identification of protein-tyrosine kinase genes preferentially expressed in embryo stomach and gastric cancer" see page 700; figure 1 & DATABASE STRAND ref. EMHUM1: Hserklp, AN: D37827 16 August 1994 see sequence : ---	13,14
X	EP 0 377 295 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 July 1990 see page 6 & DATABASE STRAND ref. Tpsd-D: I08282, AN: I08282 18 February 1995 see sequence ---	13,14
X	DATABASE STRAND ref. EN960713, AN: Z75711 XP002014926 see the sequence & NATURE, vol. 368, 1994, pages 32-38, WILSON ET AL.: "2.2. Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of C. elegans" ---	13,14
X	FR 2 692 594 A (PEREZ J-C.) 24 December 1993 & DATABASE GENESEQ AN=Q55626, 12 July 1994 XP002014927 see the alignment of the sequences ---	13,14
X	WO 94 08241 A (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHES RECHTS) 14 April 1994 see the whole document ---	13,14
A	---	1-12, 15-36
	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00214

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOL. CELL. BIOL., vol. 6, no. 9, September 1986, pages 3232-3239, XP000604639 ARAI ET AL.: "Immunologically distinct p53 molecules generated by alternative splicing" see the whole document	13,14
A	& DATABASE STRAND ref. Pir2: S38822 13 January 1995 see sequence	3,4
A	--- NATURE GENETICS, vol. 6, no. 4, April 1994, pages 357-362, XP000604628 NEUMANN ET AL.: "Multifactorial inheritance of neural tube defects : localization of the major gene and recognition of modifiers in ct mutant genes" see the whole document	13,17, 22,23
X	--- DATABASE EMBL ID: CEF26F12, AC= U55373, XP002032930 see the alignment of the sequences	13,14
A	& NATURE, vol. 368, 1994, pages 32-38, WILSON ET AL.: "2.2 Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of C. elegans"	16
X	--- DATABASE EMBL ID=AC= S77819, 29 September 1995 XP002032931 see the alignment of the sequences & CANCER LETTERS, vol. 92, no. 2, 8 June 1995, pages 181-186, XP000674693 KRAEGEL ET AL.: "Sequence analysis of canine p53 in the region of exons 3-8" --- -/--	13,14

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00214

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE EMBL ID: SIP53, AC=M75145, 24 August 1991 XP002032932 see the alignment of the sequences & GENE, vol. 112, 1992, pages 241-245, DE FROMENTEL ET AL.: "Rainbow trout p53: cDNA cloning and biochemical characterization" see the whole document ---</p>	13,14
X	<p>DATABASE EMBL ID: BTP53, AC= X81704, 14 December 1994 XP002032933 see the alignment of the sequences & DNA SEQ., vol. 5, no. 4, 1995, pages 261-264, XP000674685 DESQUIEDT ET AL.: "Nucleotide sequence of bovine p53 tumor-suppressor cDNA" see the whole document ---</p>	13,14
A	<p>NUCLEIC ACIDS RES., vol. 20, no. 8, 1992, pages 1879-1882, XP002032929 GRYAZNOV ET AL.: "Selective O-phosphitilation with nucleoside phosphoramidite reagents" see page 1880 ---</p>	18
A	<p>INT. J. RADIAT. BIOL. RELAT. STUD. PHYS., CHEM. MED., vol. 51, no. 3, 1987, pages 429-439, XP000674638 TEOULE ET AL.: "Gamma-irradiation of homodeoxyoligonucleotides 32P-labelled at one end : computer simulation of the chain length distribution of the radioactive fragments" see page 426 -----</p>	18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 97/00214

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9401563 A	20-01-94	AU 4671893 A CA 2139876 A CN 1085254 A EP 0651808 A JP 7507691 T NO 950081 A US 5356801 A US 5578478 A	31-01-94 20-01-94 13-04-94 10-05-95 31-08-95 09-03-95 18-10-94 26-11-96
EP 377295 A	11-07-90	AT 118042 T AU 622253 B AU 4709889 A CA 2005649 A DE 68920987 D DE 68920987 T ES 2067556 T HU 208713 B JP 2227082 A	15-02-95 02-04-92 28-06-90 22-06-90 16-03-95 22-06-95 01-04-95 28-12-93 10-09-90
FR 2692594 A	24-12-93	NONE	
WO 9408241 A	14-04-94	EP 0614531 A JP 7501711 T	14-09-94 23-02-95

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1993)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L. ...nde Internationale No
PCT/FR 97/00214

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MOL. CELL. BIOL., vol. 6, no. 9, Septembre 1986, pages 3232-3239, XP000604639 ARAI ET AL.: "Immunologically distinct p53 molecules generated by alternative splicing" voir le document en entier	13,14
A	& DATABASE STRAND ref. Pir2: S38822 13 Janvier 1995 voir séquence	3,4
A	--- NATURE GENETICS, vol. 6, no. 4, Avril 1994, pages 357-362, XP000604628 NEUMANN ET AL.: "Multifactorial inheritance of neural tube defects : localization of the major gene and recognition of modifiers in ct mutant genes" voir le document en entier	13,17, 22,23
X	--- DATABASE EMBL ID: CEF26F12, AC= U55373, XP002032930 voir alignements des séquences	13,14
A	& NATURE, vol. 368, 1994, pages 32-38, WILSON ET AL.: "2.2 Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of C. elegans"	16
X	--- DATABASE EMBL ID=AC= S77819, 29 Septembre 1995 XP002032931 voir alignements des séquences & CANCER LETTERS, vol. 92, no. 2, 8 Juin 1995, pages 181-186, XP000674693 KRAEGEL ET AL.: "Sequence analysis of canine p53 in the region of exons 3-8" --- -/--	13,14

3

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

page 4 de 5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. nde Internationale No
PCT/FR 97/00214

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN., vol. 194, no. 2, 30 Juillet 1993, pages 698-705, XP002014925 IWASE ET AL.: "Identification of protein-tyrosine kinase genes preferentially expressed in embryo stomach and gastric cancer" voir page 700; figure 1 & DATABASE STRAND ref. EMHUM1: Hserklp, AN: D37827 16 Août 1994 voir séquence	13,14
X	EP 0 377 295 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 Juillet 1990 voir page 6 & DATABASE STRAND ref. Tpsd-D: 108282, AN: 108282 18 Février 1995 voir séquence	13,14
X	DATABASE STRAND ref. EN960713, AN: Z75711 XP002014926 voir séquence & NATURE, vol. 368, 1994, pages 32-38, WILSON ET AL.: "2.2. Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of C. elegans"	13,14
X	FR 2 692 594 A (PEREZ J-C.) 24 Décembre 1993 & DATABASE GENESEQ AN=Q55626, 12 Juillet 1994 XP002014927 voir alignement des séquences	13,14
X	WO 94 08241 A (DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHES RECHTS) 14 Avril 1994 voir le document en entier	13,14
A		1-12, 15-36

-/--

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 97/00214

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE EMBL ID: SIP53, AC=M75145, 24 Août 1991 XP002032932 voir alignements des séquences & GENE, vol. 112, 1992, pages 241-245, DE FROMENTEL ET AL.: "Rainbow trout p53: cDNA cloning and biochemical characterization" voir le document en entier ---</p>	13,14
X	<p>DATABASE EMBL ID: BTP53, AC= X81704, 14 Décembre 1994 XP002032933 voir alignements des séquences & DNA SEQ., vol. 5, no. 4, 1995, pages 261-264, XP000674685 DESQUIEDT ET AL.: "Nucleotide sequence of bovine p53 tumor-suppressor cDNA" voir le document en entier ---</p>	13,14
A	<p>NUCLEIC ACIDS RES., vol. 20, no. 8, 1992, pages 1879-1882, XP002032929 GRYAZNOV ET AL.: "Selective O-phosphitilation with nucleoside phosphoramidite reagents" voir page 1880 ---</p>	18
A	<p>INT. J. RADIAT. BIOL. RELAT. STUD. PHYS., CHEM. MED., vol. 51, no. 3, 1987, pages 429-439, XP000674638 TEOULE ET AL.: "Gamma-irradiation of homodeoxyoligonucleotides 32P-labelled at one end : computer simulation of the chain length distribution of the radioactive fragments" voir page 426 -----</p>	18

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/00214

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9401563 A	20-01-94	AU 4671893 A	31-01-94
		CA 2139876 A	20-01-94
		CN 1085254 A	13-04-94
		EP 0651808 A	10-05-95
		JP 7507691 T	31-08-95
		NO 950081 A	09-03-95
		US 5356801 A	18-10-94
		US 5578478 A	26-11-96

EP 377295 A	11-07-90	AT 118042 T	15-02-95
		AU 622253 B	02-04-92
		AU 4709889 A	28-06-90
		CA 2005649 A	22-06-90
		DE 68920987 D	16-03-95
		DE 68920987 T	22-06-95
		ES 2067556 T	01-04-95
		HU 208713 B	28-12-93
JP 2227082 A	10-09-90		

FR 2692594 A	24-12-93	AUCUN	

WO 9408241 A	14-04-94	EP 0614531 A	14-09-94
		JP 7501711 T	23-02-95

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. Code Internationale No PCT/FR 97/00214	
A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07K14/47 C12N15/12 C12Q1/68 A61K39/395 G01N33/68	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB	
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07K A61K C12N C12Q G01N	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche	
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)	
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents
	no. des revendications visées
	- / - -
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe	
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
3 Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 12 Juin 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 30.06.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Gac, G

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1993)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L. ande Internationale No
PCT/FR 97/00214

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SCIENCE, vol. 237, 1987, pages 1620-1624, XP000604718 BODRUG: "Molecular analysis of a constitutional X-autosome translocation in a female with muscular dystrophy" voir page 1622; figure 4	13,14
X	& DATABASE STRAND ref. EMHUM hsrtmd1, AN: L08092 6 Avril 1993 voir séquence	13,14, 16,17
A		22,23
X	& J. MOL. BIOL., vol. 232, no. 1, 1993, pages 314-321, XP000604618 MC NAUGHTON ET AL.: "A cluster of transposon-like repetitive sequences in intron 7 of the human dystrophin gene" voir le document en entier	13,14
A		18,22,23
X	NUCLEIC ACID RESEARCH, vol. 16, no. 23, 1988, page 1183 XP002014924 SOUSSE ET AL.: "Nucleotide sequence of a cDNA encoding the chicken p53 nuclear protein" voir le document en entier	13,14
A		1-9, 13-17,25
X	& DATABASE STRAND ref. Swissprot: P53-chick : AN : P10360 1 Mars 1989 voir séquence	13,14
A		1-9, 13-17
X	WO 94 01563 A (ENERGY BIOSYSTEMS CORPORATION) 20 Janvier 1994 voir séquence nA 1	13,14
A		16,17, 22,23
	& DATABASE STRAND ref. Pat-SA93-D: SA77122 voir séquence nA 1 ---	

	-/--	

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/01512

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C12N15/12, C07K14/47, C12N5/16, C12P21/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁴ C12N15/12, C07K14/47, C12N5/16, C12P21/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq, SwissProt/PIR/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/28186, A1 (SANOFI), 7 August, 1997 (07. 08. 97) & AU, 9717275, A & EP, 877758, A2 & FR, 2744455, A1	1-18
X	Gene Vol. 112 No. 2 (1992) C. Caron de Fromental et al., "Rainbow trout p53: cDNA cloning and biochemical characterization" p.241-245	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"T" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 June, 1999 (15. 06. 99)

Date of mailing of the international search report
29 June, 1999 (29. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.